

Оглавление

Введение:	3
Физиология фосфорнокальциевого обмена:	3
Классификация:	7
Причины гипокальциемии :	7
Клинические проявления:	9
Диагностика:	9
Лечебная тактика:	10
Библиографический список:	12

Введение:

Примерно 90–95 % кальция находится в костной ткани, остальная часть кальция выполняет ряд важнейших функций, не связанных со скелетом. Он принимает участие в работе многих ферментативных систем и реакций (глюконеогенез, гликолиз), в передаче нервного импульса и в ответной реакции на него — мышечном сокращении и последующем расслаблении. Ион кальция необходим для секреторной активности практически всех эндо- и экзокринных железистых клеток (сопряжения стимула и секреции). Являясь IV фактором свертывания крови, он играет ключевую роль в процессе коагуляции, уменьшает проницаемость мембран клеток, снижает способность тканевых коллоидов связывать воду, активирует ферменты: актомиозин-АТФазу, лецитиназу, сукцинатдегидрогеназу и стабилизирует трипсин поджелудочной железы. Более того, в 1970 году Н. Rasmussen доказал, что ион кальция является «вторым» посредником (с участием или без участия кальмодулина), т.е. веществом, опосредующим внутриклеточное действие пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов, не способных проникать через плазматическую мембрану клетки. Как известно, именно с помощью таких систем (а их известно в настоящее время всего три) относительно небольшое количество молекул биологически активных веществ, связываясь с рецепторами, приводят к внутриклеточной продукции гораздо большего числа молекул второго посредника, а они уже влияют (положительно или отрицательно) на активность еще большего числа белковых молекул. Следовательно, происходит прогрессивное усиление (амплификация) сигнала, исходно возникшего при взаимодействии гормона с рецептором. Таким образом, поддержание внеклеточной концентрации кальция в узких пределах имеет важнейшее значение для функционирования большинства тканей и органов.

Организм человека регулирует обмен кальция в зависимости от содержания его в пищевом рационе. Как только поступление кальция превышает потребности организма, коэффициент его всасывания уменьшается. Например, 0,43 при поступлении 0,4–0,6 г/сут, 0,35 при 0,6–1,0 г/сут, 0,28 при 1,0–1,2 г/сут, 0,8 при 10 мг/сут, 0,25 при 200 мг/сут, 0,22 при 500 мг/сут. У детей, в отличие от взрослых, имеется положительный баланс кальция. Большая часть из всосавшегося в кишечнике кальция поступает в костную ткань. Этим обуславливается тот факт, что экскреция кальция с мочой у детей любого возраста, в том числе и новорожденных, не превышает 6 мг/кг/сут.

Физиология фосфорнокальциевого обмена:

Ионы кальция регулируют ряд важнейших физиологических и биохимических процессов, в частности, нейромышечное возбуждение, свертывание крови, поддержание целостности мембран и транспорт через мембраны, многие ферментативные реакции, внутриклеточное функционирование гормонов и нейромедиаторов.

Роль кальция в организме:

- Поддержка нормального свертывания крови;
- Регуляция проводимости клеточных мембран;
- Поддержание нормального ритма сердца;
- Регуляция возбудимости нервов и мышц;
- Поддержка нормального мышечного сокращения;
- Поддержание почечных канальцевых механизмов концентрации.

В сыворотке крови кальций в трех формах:

- в комплексе с органическими и неорганическими кислотами (цитратом, фосфатом, сульфатом, карбонатом) - 6%,
- в связанной с белками - альбумином (депо кальция) - 48%,
- ионизированной (несвязанной) форме - 46%.

Роль фосфора в организме не менее важная.

- 80% фосфора - в скелете.
- 20% - в составе клеточных мембран, АТФ, внутриклеточных сигнальных протеинов, РНК, ядерной и митохондриальной ДНК.

Фосфор выполняет важную роль в транспорте кислорода, энергетическом обмене, обеспечении целостности скелета, мышечной сократимости. Концентрации кальция и фосфора во внеклеточной жидкости взаимосвязаны: любые изменения внеклеточной концентрации одного из ионов приводят к обратному изменению концентрации другого.

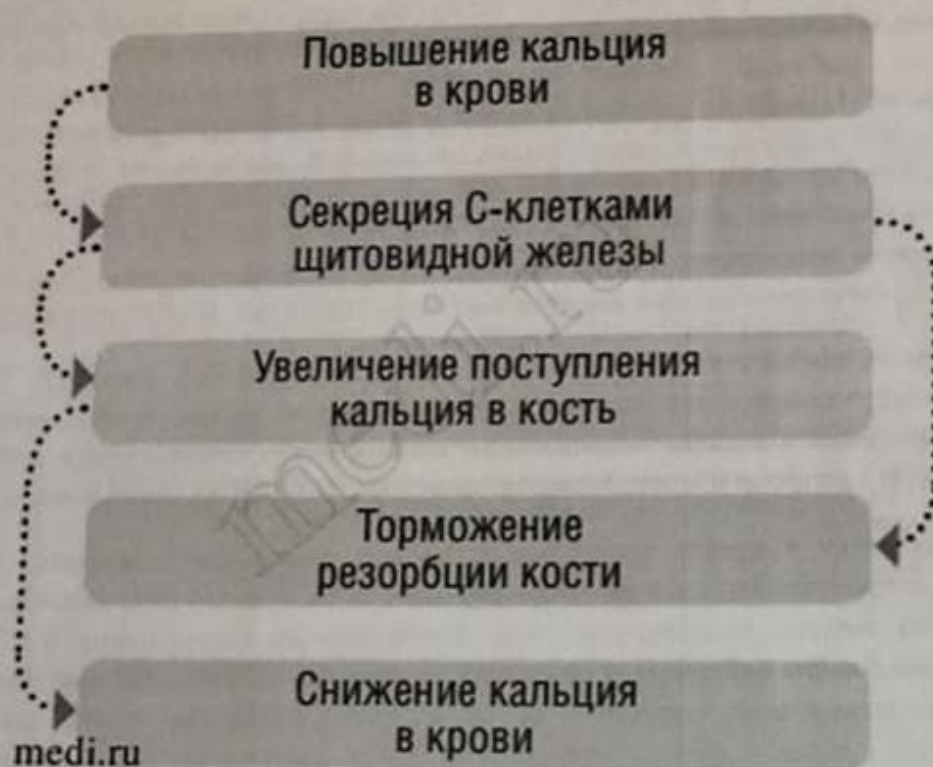
Магний выполняет важную роль в построении ряда ферментов, кофактор биохимических реакций, в активации секреции паратгормона, в костном метаболизме и обмене кальция, мышечной сократимости.

Нормальное протекание всех жизненно важных процессов в организме обеспечивается за счет поддержания концентрации кальция в плазме крови в очень узких пределах, контролируемых паратгормоном (гормон околощитовидных желез), кальцитонином (гормон С-клеток (парафолликулярных) щитовидной железы) - основными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена, а также метаболитами витамина D (действие активного метаболита витамина D - 1,25-дигидроксикальциферола (кальцитриола) - в организме аналогично действию других стероидных гормонов: это гормоноподобный витамин). Мишенями этих гормонов являются костная ткань, почки, тонкая кишка.

Производство паратгормона околощитовидными железами усиливается при наличии гипокальциемии и особенно при снижении в плазме и внеклеточной жидкости концентрации ионизированного кальция. Действие паратгормона на почки проявляется увеличением реабсорбции кальция и магния. Одновременно снижается реабсорбция фосфора, что приводит к гиперфосфатурии и гипофосфатемии. Считается также, что паратгормон повышает способность образования в почках кальцитриола, усиливая тем самым абсорбцию кальция в кишечнике. В костной ткани под влиянием паратгормона кальций костных апатитов переходит в растворимую форму, благодаря чему происходит его мобилизация и выход в кровь, сопровождающаяся развитием остеомалации и даже остеопороза. Таким образом, паратгормон является основным кальций сберегающим гормоном. Он осуществляет быструю регуляцию гомеостаза кальция, постоянная регуляция - функция витамина D и его метаболитов. Образование паратгормона стимулируется гипокальциемией, при высоком уровне кальция в крови его продукция уменьшается.

Важным регулятором кальциевого обмена является кальцитонин (КТ) - гормон, вырабатываемый С-клетками парафолликулярного аппарата щитовидной железы. По действию на гомеостаз кальция он является антагонистом паратгормона. Его секреция усиливается при повышении уровня кальция в крови и уменьшается при понижении. Диета с большим количеством кальция в пище также стимулирует секрецию КТ. Этот эффект опосредуется глюкагоном, который таким образом является биохимическим активатором выработки КТ. Кальцитонин защищает организм от гиперкальциемических состояний, снижает количество и активность остеокластов, уменьшая резорбцию костей, усиливает отложение кальция в кости, предотвращая развитие

остеомалации и остеопороза. Предполагается возможность ингибирующего влияния КТ на образование в почках кальцитриола.



Регуляция фосфорно-кальциевого обмена (эффекты кальцитонина)

Одним из основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, наряду с паратгормоном и кальцитонином, является витамин D. Под названием «витамин D» понимают группу веществ (около 10), содержащихся в продуктах растительного и животного происхождения, обладающих влиянием на фосфорно-кальциевый обмен. Наиболее активными из них являются эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3). Эргокальциферол в небольших количествах содержится в растительном масле, ростках пшеницы; холекальциферол - в рыбьем жире, молоке, сливочном масле, яйцах. Физиологическая суточная потребность в витамине D величина достаточно стабильная и составляет 400-500 МЕ. В период беременности и грудного вскармливания она возрастает в 1,5 (максимум в 2) раза.

Нормальное обеспечение организма витамином D связано не только с поступлением его с пищей, но и с образованием в коже под влиянием УФ-лучей с длиной волны 280-310 нм. При этом из эргостерола (предшественник витамина D2) образуется эргокальциферол, а из 7-дегидрохолестерола (предшественник витамина D3) - холекальциферол.

При достаточной инсоляции (по некоторым данным достаточно 10-минутного облучения кистей рук) в коже синтезируется необходимое организму количество витамина D. При недостаточной естественной инсоляции: климатогеографические особенности, условия проживания (сельская местность или промышленный город), бытовые факторы, время года и др., - недостающее количество витамина D должно поступать с пищей или в виде лекарственных препаратов. У беременных женщин витамин D откладывается в виде депо в плаценте, что обеспечивает новорожденного некоторое время после рождения антирахитическими веществами.

Витамины D2 и D3 обладают очень малой биологической активностью. Физиологическое действие на органы-мишени (кишечник, кости, почки) осуществляется их метаболитами, образующимися в печени и почках в результате ферментативного гидроксилирования. В печени под влиянием гидроксилазы образуется 25-гидроксихолекальциферол 25(OH) D3-кальцитриол. В почках в результате еще одного гидроксилирования синтезируется дигидроксихолекальциферол (1,25-(OH)2D3-кальцитриол), являющийся наиболее активным метаболитом витамина D. Содержание 25(OH)D3 в крови в норме колеблется от ~~10 до~~ 30 нг/мл (по данным некоторых авторов до 100 нг/мл). Избыток его накапливается в мышечной и жировой тканях. Содержание витамина D в женском грудном молоке составляет 2,0-4,0 мг на 100 мл. Данных по содержанию 25(OH)D3 в молоке в доступной нам литературе не имеется. Кроме этих двух основных метаболитов в организме синтезируются другие соединения витамина D3 - 24,25(OH)2D3, 25,26(OH)2D3, 21,25(OH)2D3 - действие которых изучено недостаточно.

Основная физиологическая функция витамина D (его активных метаболитов) в организме - регуляция и поддержание на необходимом уровне фосфорно-кальциевого гомеостаза организма. Это обеспечивается путем влияния на всасывание кальция в кишечнике, отложение его солей в костях (минерализация костей) и реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах.

Механизм всасывания кальция в кишечнике связан с синтезом энтероцитами кальций-связывающего белка (CaCB), одна молекула которого транспортирует 4 атома кальция. Синтез CaCB индуцируется кальцитриолом через генетический аппарат клеток, т. е. по механизму действия 1,25(OH)2D3 аналогичен гормонам. В условиях гипокальциемии витамин D временно увеличивает резорбцию костной ткани, усиливает всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию его в почках, повышая тем самым уровень кальция в крови. При нормокальциемии он активизирует деятельность остеобластов, снижает резорбцию кости и ее кортикальную порозность. В последние годы показано, что клетки многих органов имеют рецепторы к кальцитриолу (активному метаболиту витамина D), который тем самым участвует в универсальной регуляции ферментных внутриклеточных систем. Активация соответствующих рецепторов через аденилатциклазу и цАМФ мобилизует кальций и его связь с белком-кальмодулином, что способствует передаче сигнала и усиливает функцию клетки, и соответственно, всего органа.

Витамин D стимулирует реакцию пируват-цитрат в цикле Кребса, обладает иммуномодулирующим действием, регулирует уровень секреции тиреотропного гормона гипофиза, прямо или опосредованно (через кальцемию) влияет на выработку инсулина поджелудочной железой.

На гомеостаз кальция и фосфора, кроме трех вышеописанных (витамин D, паратгормон, кальцитонин), оказывает влияние множество других факторов:

- другие гормоны: глюкокортикоиды, гормон роста, тиреоидные гормоны, глюка-гон *кальки*
- факторы: ПТГ-подобный пептид, цитокины, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста и др.

Уровни общего и ионизированного кальция в плазме крови

Возраст	Кальций (ммоль/л)	
	общий	ионизированный
Пуповинная кровь	2,05–2,80	1,30–1,60
Недоношенные новорожденные	1,55–2,75	Нет данных
Доношенные дети 1 ч	2,05–2,80	1,21–1,46
24 ч	1,75–3,00	1,10–1,36
5 дней	2,25–2,73	1,22–1,48
10 дней — 2 года	2,25–2,75	1,16–1,22
2–12 лет	2,20–2,70	1,12–1,23
12–18 лет	2,10–2,55	1,20–1,38
Взрослые	2,15–2,50	1,15–1,27

Максимальные уровни общего кальция в крови отмечены в 20 часов, минимальные — в 2–4 часа (разница около 7 %). Ложная гипокальциемия возможна вследствие венозного стаза при взятии крови, поэтому кровь следует брать при минимальном пережатии вены, без мышечной нагрузки или после восстановления кровообращения в течение 1–2 минут. Соли кальция осаждаются на стекле, в связи с чем при длительном хранении образцов крови возможна ложная гипокальциемия.

Классификация:

У большинства больных, как у детей, так и у взрослых, за развитие гипокальциемии могут быть ответственными шесть основных механизмов:

- 1) отсутствие паратиреоидного гормона;
- 2) нарушение метаболизма витамина D или снижение уровня магния, что делает кости резистентными к воздействию паратгормона;
- 3) генетическое нарушение, известное под названием «псевдогипопаратиреонизм», при котором органы-мишени не реагируют на действие паратиреоидного гормона;
- 4) уменьшение всасывания кальция из ЖКТ;
- 5) перемещение кальция между различными пространствами организма;
- 6) повышенная экскреция кальция с мочой.

Причины гипокальциемии:

1) Гипокальциемия вследствие низкого уровня ПТГ в крови или его отсутствия.

а) Гипопаратиреонизм:

• врожденный;

• идиопатический;

• синдром Ди Георга (Ди Джорджи);

гипопаратиреонизм

врожденный
и приобретенный

- после хирургического вмешательства;

- инфильтрация паращитовидных желез при злокачественных процессах или амилоидозе.

б) Транзиторный гипопаратиреоидизм:

- у новорожденных;

- после аденомэктомии паращитовидной железы.

в) Недостаточность магния.

II. Гипокальциемия вследствие уменьшения мобилизации кальция из кости.

а) Недостаточность витамина D:

- уменьшение поступления с пищей;
- уменьшение всасывания (патология ЖКТ);
- частичная гастрэктомия;
- анастомоз кишечника;
- спру;
- недостаточность поджелудочной железы.

б) Недостаточность 25 (ОН)D3:

- тяжелая патология печени;
- билиарный цирроз;
- амилоидоз;
- прием противосудорожных препаратов;
- нефротический синдром.

в) Недостаточность 1,25 (ОН)2D3:

- поздняя стадия почечной недостаточности;
- резко выраженная гиперфосфатемия.

III. Гипопаратиреоидизм:

г) Псевдогипопаратиреоидизм, типы I и II;

д) Недостаточность магния;

IV. Гипокальциемия вследствие уменьшенного всасывания кальция из желудочнокишечного тракта:

а) Недостаточность витамина D и его метаболитов.

4) А. и М. Менорри
гипокальциемия

5) гиперфосфатемия

6) эстрогенная
гипокальциемия

7) гипокальциемия
вследствие
потери кальция
из ЖКТ.

IV. Гипокальциемия вследствие перераспределения кальция между различными пространствами организма:

- а) Гиперфосфатемия;
- б) Введение цитратов;
- в) Введение ЭДТА.

V. Смешанные состояния:

- а) Панкреатит;
- б) Интоксикация колхицином;
- в) Фармакологические дозы кальцитонина;
- г) Введение этилбисфосфата.

1) проявление
острой гипокальциемии.
= } ?

2) проявление
хронической / латентной /
гипокальциемии ?

Клинические проявления:

У детей нарушение фосфорно-кальциевого обмена чаще всего сопровождается гипокальциемией в различных ее проявлениях. Гипокальциемия - это снижение уровня общего кальция в сыворотке крови < 2 ммоль/л, ионизированного кальция $< 1,03$ ммоль/л. Клинические проявления гипокальциемии у детей следующие.

- Симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости: парестезии вокруг рта, в пальцах; тетания в виде спазма отдельных групп мышц, чаще мимических («рыбий рот») и метакарпальных («рука акушера»); судороги (простая или генерализованная тетания).
- 2. Повышение активности симпатoadреналовой системы: тахикардия, потливость, бледность кожи.
- 3. Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT.
- 4. Неврологические симптомы (при длительной гипокальциемии отложение кальция в базальных ганглиях).
- 5. Проявление со стороны кожи и зубов: сухость кожи, шелушение, ломкие ногти, нарушение образования зубной эмали, плохой рост зубов, дефекты в корнях зубов.
- 6. Проявление со стороны глаз: катаракта.
- 7. Проявления со стороны кишечника: синдром мальабсорбции.

Диагностика:

- Сбор анамнеза
- Соматический статус
- Уровень общего кальция и ионизированного.
- Уровень общего белка (альбумина), фосфора, магния, натрия, калия, глюкозы, креатинина.

→ для оценки
при гипокальциемии

-Кальцитонин в сыворотке крови и паратгормон в плазме.

Далее, при неустановленной причине гипокальциемии больные, как правило, требуют более углубленного обследования:

-Определения метаболитов витамина D в крови.

-Проведения функциональных проб.

-Рентгенологического исследования грудной клетки и костей. Например, отсутствие тимуса на рентгенограмме грудной клетки — признак синдрома Ди Джорджи. Деминерализацию костей можно достоверно установить с помощью оценки рентгенограмм ребер и длинных трубчатых костей в динамике. Например, о рахите свидетельствуют остеопороз и бокаловидная деформация метафизов, более выраженные в коленных суставах и передних концах ребер.

-Денситометрическое исследование костей.

-Исследование функций почек и ЖКТ.

-Неврологическое обследование.

-ЭКГ.

Лечебная тактика:

Экстренные мероприятия при остром состоянии

Показания: генерализованные судороги, выраженные мышечные спазмы, потеря сознания, ларингоспазм, нарушения сердечного ритма.

Лечение: глюконат кальция 10% внутривенно болюсно 10 мл (или у новорожденного - 1,0 мл/кг), вводить медленно в течение 5-10 мин. Затем продолжить внутривенно капельное введение в дозе 3-6 мл/кг/сут (максимум 8,8 ммоль/л в сутки) до нормализации уровня кальция. После купирования тяжелых симптомов гипокальциемии надо стремиться к переводу с парентерального на энтеральное введение кальция. Недопустимо попадание раствора в подкожно-жировую клетчатку, приводящее к некрозу тканей и необходимости пластической коррекции в дальнейшем!

Контроль терапии проводится на основании уровня кальция в сыворотке крови, ЭКГ. Следует избегать брадикардии на фоне введения кальция.

Поддерживающая терапия:

В норме суточная потребность в Ca^{2+} — не менее 1000 мг. Естественно, что у больных с большинством форм гипокальциемии потребность в кальции выше в 2-3 раза. Понятно, что за счет пищевых продуктов обеспечить поступление 2000-3000 мг Ca^{2+} практически невозможно. Поэтому «кальциевую диету» все-таки приходится дополнять приемом препаратов кальция, лучше в режиме 2 раза/сут.

Из многочисленных препаратов витамина D предпочтительны его активные метаболиты: кальцитриол и альфакальцитриол, назначаемые в дозе 0,25-1,0 мкг 1 или 2 раза/сут.

Богатая кальцием молочно-овощная диета содержит много фосфора, который усиливает экскрецию кальция с мочой и его поглощение скелетом. Для связывания фосфора во время еды принимают 20-40 мл гидроокиси алюминия. При недостаточно эффективном устранении

гипокальциемии следует предположить дефицит магния и назначить соответствующие препараты. Это сульфат магния, калия и магния аспарагинат, магния оротат и т.д. Адекватность лечения контролируют клинически (отсутствие симптомов спазмофилии) и мониторингом уровня кальция, фосфора и магния в крови.

↓
дозировки
у детей?

Библиографический список:

- 1) Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением обмена кальция, проект 2016 год.
- 2) Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция//Журнал фундаментальной медицины и биологии-2017год-стр.38-46
- 3) Соболевская П.А, Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Синдром гипокальцемии во врачебной практике// Санкт-Петербургский государственный университет,2015 год.
- 4) Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики.//Вопросы современной педиатрии-2007. – Т.6. – №4. – С.58–65.
- 5) Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М: Литтера 2011.
- 6) Васильева Т.Г. Фармакотерапия вторичного остеопенического синдрома в педиатрии.//Клиническая фармакология и терапия.-2007.5.-С.74–77.
- 7) Лукьянчиков В.С., Королевская Л.И. Гипопаратиреоз и гипокальциемический синдром. // Клиническая медицина 2003. № 1. С. 66–70.