

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Киселева Н. Г.

Реферат

На тему: «Гипокальциемия у детей: причины, диагностика, тактика педиатра»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

г. Красноярск, 2018 год.

29.04.18. Зам. зав. кафедрой
вопрос и замеч.
- и в тексте
реферата

Оглавление

Введение	3
Физиология.....	4
Причины гипокальциемии	6
Клинические проявления и диагностика.....	11
Тактика педиатра.....	12
Заключение.....	13
Список литературы.....	15

Введение

Гипокальциемию диагностируют при уровне кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л (8,0 мг%) или уровне ионизированного кальция в сыворотке менее 0,87 ммоль/л (3,5 мг%), но неонатальную гипокальциемию - при величинах уровня кальция в сыворотке крови менее 1,75 ммоль/л (7 мг%) и ионизированного кальция - менее 0,75 ммоль/л (3,0 мг%).

Роль кальция для роста детского организма исключительно велика. Кальций — один из важнейших нутриентов, он является основой костной ткани, обеспечивает ее прочность. Также кальций необходим для процессов мышечного сокращения, нервного возбуждения, секреции гормонов, он поддерживает кислотно-основное равновесие организма, участвует в процессах кроветворения. Кальций входит в состав кальцийсодержащих соединений: белков, гормонов, ферментов, витаминов.

Нарушения обмена кальция в клетках могут стать причиной нарушений работы сердечной мышцы.

Достаточное поступление с пищей и эффективное усвоение организмом кальция — одно из основных условий нормального роста детей. Биодоступность кальция при поступлении через желудочно-кишечный тракт в зависимости от вида соединения составляет от 20 до 40%. Затрудняет усвоение кальция наличие в пище большого количества насыщенных жирных кислот, которые содержатся в бараньем, говяжьем сале, кулинарных жирах. В этом случае наблюдается дефицит желчных кислот, которые переводят соединения кальция в растворимое состояние, и значительная их часть выводится с калом. Улучшают усвоение кальция ненасыщенные жирные кислоты, магний, фосфор, железо. Помимо этого, пищевые волокна, которые подвергаются ферментированию в кишечнике, повышают кислотность среды, что улучшает всасывание кальция в толстой кишке.

При несбалансированном питании, например при голодании, строгом вегетарианстве или исключении из рациона молочных продуктов, в организм

Кальций в основном усваивается в тонком кишечнике, но в толстом кишечнике всасывается до 10%.

ТОЛСТОЙ

ребенка поступает недостаточное количество кальция, в результате чего развивается гипокальциемия, и это отрицательно сказывается на состоянии костной ткани. Более того, недостаточное поступление кальция с пищей в детском возрасте и связанное с этим снижение его отложения в костной ткани в ~~более~~ ^{старшем} ~~возрасте~~ ^{возрасте} могут стать причиной остеопороза и повышенной ломкости костей.

В связи с этим важно учитывать, что относительно низкая минеральная плотность костной ткани (остеопения или остеопороз) встречается у 10–30% практически здоровых школьников и детей дошкольного возраста.

Физиология

Около 1 кг кальция содержится в составе скелета. Всего лишь 1% общего содержания кальция в организме циркулирует между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью. Ионизированный кальций составляет около 50% общего кальция, циркулирующего в крови, около 40% ~~из которого~~ связан с белками (альбумином, глобулином).

При оценке уровня кальция в крови необходимо измерять ионизированную фракцию или одновременно общий кальций и альбумин крови, на основании чего можно рассчитать уровень ионизированного кальция по формуле (Ca , ммоль/л $+ 0,02 \times (40 - \text{альбумин, г/л})$). Нормальный уровень общего кальция в сыворотке крови 2,1–2,6 ммоль/л (8,5–10,5 мг/дл).

Роль кальция в организме:

- обеспечивает плотность костной ткани, являясь наиважнейшей минеральной составляющей в виде гидроксиапатита и карбонатапатита;
- участвует в нервно-мышечной передаче;
- регулирует сигнальные системы клетки посредством работы кальциевых каналов,
- регулирует активность кальмодулина, оказывающего действие на работу ферментных систем, ионных насосов и компонентов цитоскелета;
- участвует в регуляции системы свертываемости.

Основные механизмы, участвующие в регуляции уровня кальция:

- Активный метаболит витамина D - гормон кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2$ кальциферол) образуется в процессе гидроксилирования холекальциферола под действием солнечных лучей и при участии двух основных ферментов гидроксилирования - 25-гидроксилазы в печени и 1- α -гидроксилазы в почках. Кальцитриол - основной гормон, стимулирующий всасывание кальция и фосфора в кишечнике. Кроме того, он способствует усилению реабсорбции кальция и экскреции фосфора в почках, а также резорбции кальция и фосфора из костей, как и паратгормон. Регулируется уровень кальцитриола непосредственно кальцием крови, а также уровнем паратгормона, который влияет на активность 1- α -гидроксилазы.
- Кальцийчувствительный рецептор расположен на поверхности клеток паращитовидных желез и в почках. Его активность в норме зависит от уровня ионизированного кальция в крови. Повышение уровня кальция в крови приводит к снижению его активности и, как следствие, снижению уровня секреции паратгормона в паращитовидной железе и повышению экскреции кальция с мочой. Наоборот, при снижении уровня кальция крови происходит активация рецептора, повышение уровня секреции паратгормона и снижение экскреции кальция с мочой. Дефекты кальцийчувствительного рецептора приводят к нарушению гомеостаза кальция.
- Паратгормон (ПТГ) синтезируется клетками паращитовидных желез. Оказывает свое действие через G-белок-связанный рецептор на поверхности клеток органов мишеней - костей, почек, кишечника. В почках ПТГ стимулирует гидроксилирование $25(\text{OH})\text{D}$ с образованием гормона кальцитриола, играющего одну из основных ролей в регуляции гомеостаза кальция. Кроме того, ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция в дистальных отделах нефрона, увеличивает всасывание кальция в кишечнике. Влияние ПТГ на костный метаболизм двояко: он усиливает и костную резорбцию, и костеобразование. В зависимости от уровня ПТГ, длительности воздействия его высокой концентрации по-разному меняется состояние костной ткани в разных отделах (кортикальном и трабекулярном). В

гомеостазе кальция доминирующим эффектом ПТГ является усиление костной резорбции.

- Паратгормонподобный пептид (ПТГ-ПП) по своей структуре идентичен ПТГ только по восьми первым аминокислотам. Однако он может связываться с рецептором к паратгормону и оказывать те же эффекты. Клиническое значение ПТГ-ПП имеет только при злокачественных опухолях, которые могут его синтезировать. В обычной практике уровень паратгормонподобного пептида не определяют.

- Кальцитонин синтезируется в С-клетках щитовидной железы, стимулирует экскрецию кальция с мочой, подавляет функцию остеокластов. У человека кальцитонин не оказывает выраженного влияния на уровень кальция крови. Это подтверждается отсутствием нарушений кальциевого гомеостаза после тиреоидэктомии, когда удалены С-клетки. Уровень кальцитонина имеет клиническое значение только для диагностики злокачественных опухолей - С-клеточного рака щитовидной железы и нейроэндокринных опухолей, которые также могут синтезировать кальцитонин (инсулинома, гастринома и другие).

- Глюкокортикоиды ~~в норме существенно не~~ влияют на уровень кальция в крови. В фармакологических дозах глюкокортикоиды значительно снижают абсорбцию кальция в кишечнике и реабсорбцию в почках, тем самым снижая уровень кальция в крови. Высокие дозы глюкокортикоидов также оказывают влияние на костный метаболизм, увеличивая резорбцию кости и снижая костеобразование. Эти эффекты имеют значение у пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами.

Причины гипокальциемии

Транзиторная гипокальциемия новорожденных

Первые несколько дней жизни могут сопровождаться небольшим снижением уровня кальция и незначительной гиперфосфатемией физиологическая гипокальциемия новорожденного. Более выраженная транзиторная гипокальциемия наблюдается у недоношенных детей, при внутриутробной

задержке развития, инфекционных осложнениях (сепсисе), асфиксии новорожденного, а также у детей, рожденных от матерей, страдающих диабетом. Длительность существования - не более 5 дней. Гипокальциемия после 5-7 дня жизни требует дальнейшего диагностического поиска ее причины.

*Гипервентиляция → в какой возр. группе?
→ по какой причине?*

Респираторный алкалоз приводит к повышенному связыванию ионизированного кальция альбумином, таким образом, уровень ионизированного кальция снижается, что может приводить к симптоматической гипокальциемии. Кальций нормализуется на фоне компенсации алкалоза.

Дефицит витамина D

Причины: недостаточная инсоляция, дефицит витамина D в питании, мальабсорбция.

Особенности: высокий паратгормон, высокая щелочная фосфатаза, низкий фосфор. Не относятся к экстренным диагностическим мероприятиям. ??

Дефицит кальция

Редко встречается в настоящее время. Может быть при длительном голодании, квашиоркоре.

Побочный эффект приема некоторых лекарственных средств: бисфосфонаты, антиконвульсанты (фенобарбитал, гидантоин), цисплатин и другие.

Гипопаратиреоз

Этиологически гетерогенная группа заболеваний, для которых характерны низкие уровни паратгормона, низкий уровень кальция и высокий уровень фосфора в крови. В эту группу входят следующие нозологии:

• Аутоиммунный гипопаратиреоз:

- проявляется в возрасте после 1 года (чаще после 5 лет);
- чаще всего является компонентом аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС) 1-го типа в сочетании с хроническим кожно-слизистым кандидозом и первичной надпочечниковой недостаточностью.

• Ятрогенный гипопаратиреоз:

*важные причины
к гипо-
кальциемии*

какие еще лекарства могут ↓ кальций?

- послеоперационные осложнения после тиреоидэктомии или паратиреоидэктомии, лучевая терапия на область шеи.

1) • Инфильтративная деструкция паращитовидных желез:

- при саркоидозе, гемохроматозе, талассемии, болезни Вильсона, метастатическом поражении.

2) • Врожденный гипопаратиреоз в составе генетич. синдромов. Болезни митохондриальной ДНК:

- синдром Кернса-Сейра (в сочетании с наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, миопатией, кардиомиопатией);

- синдром MELAS, основными проявлениями которого являются митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды.

При этих заболеваниях гипопаратиреоз, как правило, является дополнительным, но не основным компонентом синдрома.

2 2 Семейная гиперкальциурическая гипокальциемия:

- Этиология: активирующие мутации в гене кальцийчувствительного рецептора *CASR*, 3q13.3-q21, наследование по аутосомно-доминантному типу.

- Особенности: уровень паратгормона может быть нормальным, высокий уровень экскреции кальция с мочой (высокие значения отношения кальций/креатинин); может протекать бессимптомно; при бессимптомном течении от лечения препаратами витамина D рекомендуется воздержаться, так как нормализация уровня кальция в крови приводит к еще большей экскреции кальция с мочой, что способствует прогрессированию нефрокальциноза и почечной недостаточности.

3) • Изолированный врожденный гипопаратиреоз:

- дефект гена *GCM2* (glial cell missing 2), 6p24.2, приводит к нарушению формирования паращитовидных желез, наследуется по аутосомно-рецессивному типу;

- X-сцепленный рецессивный вариант связывают с делециями и инсерциями на участке Xq27.1, предположительно влияющими на функцию белка SOX9 - транскрипторного фактора, имеющего значение в развитии паращитовидных желез;

- дефект гена препропаратгормона, 11p15, приводит к нарушению синтеза или секреции паратгормона.

Эти варианты гипопаратиреоза не сопровождаются другими аномалиями развития и требуют только коррекции гипокальциемии гидроксилированными препаратами витамина D.

2.3 • Синдром Ди Джорджи [или велокардиофасциальный синдром (VCFS), или CATCH-22]:

- Проявляется в раннем возрасте (чаще у новорожденных).
- Этиология: микроделеции 22-й хромосомы (22q22.3).
- Патогенез: врожденные пороки развития, аномалия развития производных третьего, четвертого и пятого глоточных карманов, в том числе гипо(а)плазия паращитовидных желез и тимуса.
- Особенности: иммунодефицит в результате гипо(а) плазии тимуса, врожденные пороки сердца; своеобразный фенотип: гипертелоризм, короткий фильтр, микрогнатия, низкопосаженные уши, расщелина верхнего нёба.

2.4 • Синдром Кени-Кафи:

- включает в себя также низкорослость, аномалии органа зрения, остеосклероз.

2.5 • Синдром Саньяд-Сакати (или синдром HRD, hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism):

- Этиология: дефект гена *TBCE* (1q.42-q.43).
- Особенности: тяжелая задержка физического и психомоторного развития, судорожный синдром, микроцефалия, глубоко посаженные глаза, плоская переносица, длинный фильтр.

2.6 • Синдром Бараката (или синдром HDR, hypoparathyroidism, deafness, renal disease - гипопаратиреоз, глухота, патология почек):

- Этиология: дефекты гена *GATA3* (10p15).
- Особенности: гипоплазия паращитовидных желез, нейросенсорная тугоухость, глюкокортикоид-резистентный нефрит или дисплазия почек.

4) • Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ):

- Этиология: дефект гена *GNAS1* (20q13.2, 20q13.3).

- Патогенез: нечувствительность к действию паратгормона в результате дефекта G-связанного протеина (Gsa).

- Особенности: высокий уровень паратгормона. ПГПТ типа 1a (остеодистрофия Олбрайта).

- Особенности: низкий рост, лунообразное лицо, ожирение, брахидактилия - укорочение III и IV пальцев кистей и стоп (в результате гипоплазии метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцинаты; гипотиреоз в результате резистентности к тиреотропному гормону; гипогонадизм в результате резистентности к лютеинизирующему гормону; псевдогипопаратиреоз - устаревшее понятие, характеризующее группу пациентов с ПГПТ типа 1a с нормальным уровнем кальция; на сегодняшний день считается вариантом ПГПТ типа 1a.

ПГПТ типа 1в.

- Особенности: кистозно-фиброзная дисплазия костей (не всегда), нет других проявлений, характерных для ПГПТ типа 1a.

ПГПТ типа 2 клинически аналогичен ПГПТ типа 1в.

3. Почечная остеодистрофия:

- Этиология: чаще - хроническая почечная недостаточность на фоне любой патологии почек, редко - врожденный дефект 1-а-гидроксилазы;

- Патогенез: дефицит фермента в почках препятствует образованию активной формы витамина D, то есть возникает состояние, соответствующее дефициту витамина D.

4. Гипомагниемия - редкая причина гипокальциемии. Возникает в результате нарушения всасывания магния в кишечнике, при этом другие симптомы мальабсорбции могут отсутствовать. Также может наблюдаться избыточная экскреция магния с мочой, что можно определить, измерив отношение магний/креатинин в суточной моче.

5. Остеопетроз - редкое врожденное заболевание, характеризующееся дефектом остеокластов, приводящим к отсутствию резорбции кости, может проявиться в неонатальный период гипокальциемическими судорогами.

Единственный способ лечения этого заболевания - трансплантация костного мозга, которая возможна при ранней диагностике. Большинство детей погибают.

Клинические проявления и диагностика

Клинические симптомы гипокальциемии в основном обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи:

- судороги (в том числе генерализованные, тонико-клонические);
- спазмы отдельных мышц лица, кистей, карпопедальный рефлекс - «рука акушера» в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти;
- мышечная слабость;
- боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья, кистей, лица;
- ларингоспазм;
- нарушения сердечного ритма (синдром удлиненного QT и другие);
- у новорожденных гипокальциемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, но также могут быть и генерализованные судороги, апноэ и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При осмотре могут определяться:

- симптом Хвостека - сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва;
- симптом Труссо - сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5-15 мм рт.ст. выше систолического) в течение 2-3 мин провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти).

При длительно существующей гипокальциемии:

- кальцинаты в области базальных ганглиев (синдром Фара), выявляется при КТ головного мозга;
- катаракта;
- гипоплазия зубной эмали (у детей младшего возраста);
- боли в костях, остеопороз, переломы (характерно для хронического дефицита витамина D).

при калемии
у новорожденных
кальциемии
при калемии
и судорогах

8) ... → какие еще симптомы?

Основные лабораторные показатели (для диагностики причины гипокальциемических состояний):

- кальций общий в сыворотке крови;
- кальций ионизированный в сыворотке крови (Ca , ммоль/л $+0,02 \times (40 - \text{альбумин, г/л})$);
- фосфор органический в сыворотке крови;
- паратгормон;
- щелочная фосфатаза;
- экскреция кальция с мочой = кальций в моче / (креатинин в моче $\times$ креатинин в плазме); *+ кальциевая реабсорбция почечная*
- 25(OH)D;
- магний;
- экскреция цАМФ с мочой (тест Элсворса-Говарда). *при фосфорении для факт псевдо-гипопаратиреоз*

Основные инструментальные методы исследования (для диагностики причины и осложнений гипокальциемических состояний):

- ЭКГ; *у детей кальций важен*
- рентгенография черепа, грудной клетки, костей таза, нижних конечностей;
- офтальмологический осмотр;
- КТ головного мозга.

Тактика педиатра

Экстренные мероприятия при остром состоянии:

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

Лечение: глюконат кальция 10% в/в болюсно 10 мл (у новорожденных – 1,0 мл/кг), вводить медленно в течение 5-10 мин. *из какого расчета вводят у детей? 1 мл/кг/сут*

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 скорейшему переходу 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: кальций ионизированный в крови, ЭКГ. Следует избегать брадикардии на фоне введения кальция.

Постоянная поддерживающая терапия:

При гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе любой этиологии основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Подбор дозы производится строго индивидуально на основании измерений уровня кальция крови 1 раз в 3 дня.

Стартовая доза препарата зависит от уровня ионизированного кальция (менее 0,8 ммоль/л - 1-1,5 мкг, при 0,8-1,0 ммоль/л - 0,5-1 мкг/сут).

Не существует ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина D.

Критерии адекватности дозы - уровень кальция не выше среднего значения референсных показателей (1,2 ммоль/л) в течение 10 дней; после подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2-4 нед, на основании которого корректируется доза препарата.

Дополнительно в лечении используются препараты кальция в дозе 500-3000 мг/сут для обеспечения достаточного поступления кальция в организм.

При гипомagneзиемии:

- пероральный прием магния глицерофосфата в дозе 0,2 ммоль/кг 3 раза в день.

При отсутствии эффекта от таблетированных форм, тяжелых побочных реакциях в виде диареи рекомендуется в/м инъекции 50% раствора сульфата магния.

Заключение

Кальций выполняет ряд важнейших функций в организме, среди которых:

- формирование костей, дентина и эмали зубов;
- обеспечение процессов сокращения мышц (регулирует трансмембранный потенциал клетки), нервной и нервно-мышечной проводимости;
- участие в коагуляции крови с контролем всех этапов каскада свертывания крови;

- уменьшение проницаемости стенок сосудов;
- регуляция кислотно-щелочного состояния организма;
- активация ряда ферментов и некоторых эндокринных желез, например, усиление действия вазопрессина, гормона, регулирующего тонус сосудов;
- противовоспалительное, антистрессовое, десенсибилизирующее, противоаллергическое действие;
- участие в формировании кратковременной памяти и обучающих навыков;
- активация апоптоза и транскрипционного аппарата клеток.

какого вида профилактика?
Поэтому профилактические мероприятия рекомендуется начинать в антенатальном и продолжать в постнатальном периоде. Основой антенатальной профилактики является рациональное питание беременной с использованием специализированных молочных продуктов, обогащенных белком, витаминами и микроэлементами, которые способны предупредить нарушения фосфорно-кальциевого обмена и у женщины, и у плода. При отсутствии таких продуктов рекомендуется применять поливитаминные препараты, содержащие Са и витамин D, для нормализации показателей минерального обмена и снижения риска возникновения остеопенического синдрома у детей.

и как это сделать?
Большое внимание уделяется постнатальной неспецифической профилактике. Лучшим для ребенка первых 2 лет жизни является грудное вскармливание при условии правильного питания кормящей женщины. Отечественные и зарубежные исследователи доказали, что в период лактации целесообразно продолжить прием витаминно-минеральных комплексов или специализированных молочных напитков, начатый еще в период беременности. При отсутствии грудного молока необходимо назначать максимально адаптированные молочные смеси, содержащие витамин D, Са и Р в оптимальном соотношении. На первом году жизни с целью предотвращения нарушений фосфорно-кальциевого обмена важно своевременно назначать ребенку пищевые добавки и прикорм, в противном случае отказ от введения указанных продуктов до 6-ти месячного возраста способствует появлению и усугублению клинических симптомов.

Список литературы

1. Дедов, И. И. Справочник детского эндокринолога / И. И. Дедов, В. А. Петеркова - М. : Литтерра, 2014. - 496 с.
2. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2-х т. / Н. П. Шабалов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 1. - 704 с.
3. Волкова, Л. Ю. Алиментарные факторы формирования костной ткани у детей и подростков. Пути профилактики возможных нарушений / Л. Ю. Волкова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. - № 1. – С. 124 - 131.
4. Орлова, Е. М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков / Е. М. Орлова // Проблемы эндокринологии. – 2014. - № 3. – С. 69 – 74.
5. Стенникова, О. В. Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики / О. В. Стенникова, Н. Е. Санникова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. - № 4. – С. 59- 65.