

Ю.В. Марушко, Е.Е. Сабадаш,
Л.Н. Полковниченко,
О.Л. Таринская

Национальный медицинский
университет им. А.А. Богомольца,
г. Киев

РОЛЬ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ В ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО КАНАЛА

Резюме

У статті показано роль кальцію та його змін при різних захворюваннях травного каналу. Порушення кальцієвого обміну, що мають місце при патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), у свою чергу, призводять до обтяження перебігу захворювань. Через дефіцит кальцію при патології ШКТ виникає проблема адекватного його поповнення препаратами.

Ключові слова

Кальцій, захворювання шлунково-кишкового тракту, діти.

В развитии дефицита кальция особую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, так как ЖКТ имеет тесную взаимосвязь с факторами внешней среды, прежде всего с продуктами питания. В свою очередь, в развитии заболеваний ЖКТ важную роль играет нарушение обмена тех или иных макро- и микроэлементов, выполняющих сложную регуляторную функцию нервной, эндокринной, иммунной и других систем [13]. По этой причине привлекает внимание непрерывный рост заболеваний, связанный с нарушением кальциевого обмена, из-за важности этого макроэлемента для детского организма. Достаточно сказать, что в организме взрослого человека содержится до 1,2 килограмма кальция, а у новорожденного ребенка около 28-30 грамм, хотя его содержание в органах и тканях неравномерно: 99% кальция содержится в костях и зубах и только около 1% в коже и мышцах [12]. Обмен кальция тесно связан с витамином Д.

Наиболее важные функции кальция, необходимые для правильного и полноценного развития ребенка, следующие [11, 7, 1]: регуляция нервной и нервно-мышечной проводимости, антистрессовое действие (передача нервного возбуждения, формирование кратковременной памяти и обучающих навыков); работа скелетных и гладких мышц; обеспечение функционирования сенсорных систем; регуляция сердечного ритма, сосудистого тонуса; активация ряда ферментов и некоторых эндокринных желез, например, усиление действия вазопрессина; участие в работе выделительной системы; формирование костей, дентина и эмали зубов; регуляция состояния покровных тканей – кожи, волос, ногтей; противодействие депонированию в организме токсинов, тяжелых металлов, радиоактивных элементов; участие в

коагуляции крови, контроль всех этапов каскада свертывания крови, регуляция проницаемости стенок сосудов; обеспечение функционирования иммунной системы; противовоспалительное, десенсибилизирующее действие кальция; обеспечение кислотно-щелочного состояния организма.

Источником Са для плода является организм матери. Дети с врожденным рахитом чаще рождаются у беременных с дефицитом Са [10, 16]. Грудное молоко является основным продуктом питания для детей до 6 мес. При условии достаточного обеспечения женщины в период лактации эссенциальными нутриентами младенцу с материнским молоком поступает до 200-250 мг Са ежедневно, что оптимально для роста скелета в данном возрасте [6].

Недостаточное содержание Са в грудном молоке авторы считают причиной нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни [4]. Рост и развитие кости у детей старше 6 мес., находящихся на грудном вскармливании, зависят не только от получаемого с молоком Са. Раннее введение в рацион молочных смесей с добавлением круп, частое употребление злаковых продуктов, приводит к снижению всасывания Са и Р в кишечнике, служит фактором риска развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена [18].

Референтные величины (норма) концентрации общего кальция в сыворотке крови – 2,25-2,75 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,15-1,27 ммоль/л, в межклеточных жидкостях около 2,5 ммоль/л [14]. В слюне содержится кальция в 2 раза меньше, чем в крови (1-2 ммоль/л). Содержание кальция в волосах колеблется в широких пределах (верхний условный уровень и нижний условный уровень 480 и 220 мкг/г соответственно (М.Г. Скальная, 2009).

Суточная потребность в кальции в различные возрастные периоды колеблется от 400 до 1300 г. У детей старшего возраста и взрослых она возрастает до 1000-1500 мг/сут. [7, 11].

Кроме физиологической потребности в кальции существуют состояния, требующие назначения кальция, в связи с его повышенными затратами организмом: занятия спортом, повышенные физические нагрузки; периоды усиленного роста; стресс; иммобилизация; зимний период.

Основными источниками кальция являются молоко, молочные продукты, рыба, яйца. Так же, он содержится в орехах, овощах. Биодоступность кальция улучшают кисломолочные продукты, животные белки, а снижают ее пищевые волокна, жиры (образуются нерастворимые соединения), фосфаты, оксалаты, кофеин. Повышенное содержание в пище магния и калия тормозит всасывание кальция.

Наиболее часто в клинике встречается гипокальциемия – это состояние при котором уровень общего кальция снижается $< 2,2$ ммоль/л, ионизированного – $< 1,18$ ммоль/л. Гипокальциемия может встретиться с момента рождения ребенка, клинические симптомы гипокальциемии в виде судорог, тетании появляются при снижении уровня кальция у недоношенных.

У детей клинические проявления гипокальциемии варьируют в зависимости от степени и темпа снижения уровня кальция в крови. При этом начальные проявления малоспецифичны и малоинформативны. Это, прежде всего парестезии, «покалывания» губ и в кончиках пальцев, подергивания или тянущие боли в мышцах. Типичны судорожные сокращения мышц предплечья и кисти, стоп, нарушения сердечного ритма и снижение артериального давления. Ярко выраженное снижение аппетита типичное в этом периоде заболевания, приводит к дефициту нутриентов, в том числе нарастанию дефицита кальция, что в свою очередь ведет к утяжелению клинической картины заболевания. У пациентов присоединяются нарушения перистальтики кишечника, сопровождающиеся приступообразной болью в животе, тошнотой, рвотой, пилороспазмом, вздутием живота, иногда желудочно-кишечным кровотечением.

Типичными клиническими симптомами гипокальциемии являются повышение нервно-мышечной возбудимости: тремор подбородка, конечностей, мышечные подергивания, клонус стоп, пронзительный крик, тонические судороги. Возможны ларингоспазм, нарушения дыхания, мышечная гипотония. Тяжелая гипокальциемия вызывает сонливость, спутанность сознания, снижение памяти, редко – спазм гортани, судороги, спазмы кишечника, и обратимую сердечную недостаточность. На ЭКГ удлинен интервал QT. Все эти явления постепенно проходят после устранения гипокальциемии. Кроме того, дефицит кальция приводит к нарушению всасывания витамина B_{12} и развития макроцитарной, мегалобластной анемии, проходящей после устранения гипокальциемии [5, 6].

В педиатрической практике часто встречаются ги-

покальциемические состояния, связанные в первую очередь с патологией желудочно-кишечного тракта.

Первичным барьером на пути усвоения кальция и других макро и микроэлементов является желудок. Уровень кальция в крови регулирует секрецию желудка [2, 4, 6], а именно биосинтез соляной кислоты, выделение ацетилхолина, гистрина, гистамина. Кроме того, кальций активизирует деятельность главных клеток, продуцирующих пепсиноген [2], усиливает желудочную секрецию вследствие увеличения кровотока в слизистой оболочке желудка. По этим причинам дефицит кальция является важным этиологическим фактором развития различных патологических состояний желудочно-кишечного тракта [4]. Кроме того, ионы кальция участвуют в механизмах секреции ферментов поджелудочного сока [2, 11]. При проведении клинических исследований было обнаружено изменение уровня кальция и снижение уровня магния в желудочном соке, ткани слизистой оболочки и в пристеночном геле у детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазу обострения процесса [17].

Установлена роль ионов кальция в пролиферации и дифференцировке клеток, в том числе и клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта [41]. Доказано, что дефицит данного макроэлемента нарушает процессы обновления и регенерации клеточной популяции в кишечных криптах путем блокирования клеточного цикла, что в свою очередь приводит к снижению темпов заживления язвенных и эрозивных дефектов [3].

Возникающие при хроническом гастрите процессы дегенерации эпителия стенки желудка ведут не только к гипоацидности желудочного сока и уменьшению ферментов, но и к снижению усвояемости кальция и других макро- и микроэлементов из съеденной пищи.

Кальций, аминокислоты и полиамины играют важную роль в регуляции моторики кишечника благодаря кальциевым рецепторам, находящимся в плексических нервах и играющих важную роль в перистальтике кишечника. Моторные нарушения, такие как: расстройство начального размещения пищи в желудке, замедление эвакуации, изменение дальнейшей ее аккомодации, антральная гипомоторика и нарушение дуоденоеюнальной моторики – способствуют развитию синдрома нарушенного всасывания питательных веществ, в том числе кальция. И наоборот – активность тонических отделов желудочно-кишечного тракта, а именно сфинктеров, определяется нерегулярными колебаниями мембранного потенциала, в ответ на нейротрансмиттеры, медленные волны и быстрые Ca^{2+} потенциалы действия. Таким образом, сократительная способность мышечного аппарата кишки находится в прямой зависимости от кальциевого гомеостаза. Со стороны кишечника заболеваниями, которые ведут к нарушению кальциевого гомеостаза, являются

целиакия и другие энзимопатии. Установлено, что частота снижения костной минеральной плотности при целиакии колеблется от 40 до 70%. При анализе пищевого рациона детей с целиакией 95% из них не получают цельное молоко [6].

Следующим барьером на пути усвоения кальция является поджелудочная железа, так как снижение выделения липазы ведет к повышению содержания жиров в просвете кишечника. Оксидативному стрессу отводится важная роль в патогенезе острого панкреатита, его конкретное влияние до конца не изучено. Выявлен целый комплекс взаимосвязей между развитием оксидативного стресса и внутриклеточным кальцием [19]. Первичной зоной поражения при панкреатите являются ацинарные клетки (acinarcell), находящиеся в 90% экзокринной части поджелудочной железы. Исследованиями показано, что в развитии некроза этих клеток лежит нарушение обмена кальция [41].

Ранее выполненные исследования продемонстрировали важнейшую роль кальция для индукции апоптоза. В настоящее время продемонстрирована значимая роль этого процесса, как защитного фактора при панкреатите, предотвращающего развитие некроза [36]. В других исследованиях было продемонстрировано, что стимуляция панкреатических ацинарных клеток желчными кислотами вызывает повышение цитозольного кальция и, как следствие, – некроз [26].

Некоторые жиры, включая жир коровьего молока и говяжий жир, содержат пальмитиновую и стеариновую жирные кислоты, которые отщепляются при переваривании в кишечнике и в свободном виде прочно связывают кальций, образуя кальция пальмитат и кальция стеарат – плохо растворимые вещества, легко теряемые из просвета кишечника со стулом [31, 35]. Кроме того, липолитические вещества, высвобождаемые воспаленной поджелудочной железой, образуют плохо растворимые и трудно усваиваемые хелатные соединения с кальцием. Так же, при остром панкреатите определенную роль в развитии гипокальциемии играет гипоальбуминемия и отложение с секвестрацией ионизированного кальция в зонах жирового некроза с образованием кальциевых комплексов.

Печень является важным органом для кальциевого обмена. При заболеваниях печени, таких как хронические гепатиты и циррозы печени, снижается уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$, что объясняется нарушением его синтеза из холекальциферола и эргокальциферола в печени.

Холестатические заболевания печени (среди них у взрослых – первичный билиарный цирроз) часто сопровождаются гипокальциемией. При этом обычно наблюдается резистентность к обычным дозам витамина Д. Кроме того, в патогенезе поражений костей при холестатических заболеваниях важную роль играет гипербилирубинемия, способная подавлять пролиферацию остеобла-

стов, ведущую к пониженному формированию минеральной плотности кости. При хронических заболеваниях печени частота развития гипокальциемии и остеопении, особенно в сочетании с холестаазом, колеблется до 60% [36, 40]. Большой диапазон колебаний связан с различиями в возрасте пациентов, тяжести и длительности болезни, топике поражения и выборе методов исследования костной минеральной плотности. Частота остеопении при циррозе печени составляет 38%. Величина костной минеральной плотности взаимосвязана с продолжительностью болезни, выраженностью холестаза, а также использованием в лечении глюкокортикоидов.

Таким образом, заболевания пищеварительного канала способствуют уменьшению поступления кальция в организм. С другой стороны, нарушения кальциевого обмена, имеющие место при патологии ЖКТ, в свою очередь, ведут к утяжелению течения заболеваний. Иммунные нарушения, возникающие при дефиците кальция способствуют поддержанию воспалительных процессов при хронических гастритах, дуоденитах, гепатитах.

Жалобы и клинические симптомы поражений ЖКТ и гипокальциемии типичны для нозологических форм прежде всего ЖКТ, однако длительно протекающая гипокальциемия приводит к ряду характерных клинических симптомов. Так, при всех заболеваниях ЖКТ и гипокальциемии часто развивается остеопатия, связанная с нарушением абсорбции питательных веществ. Степень ее колеблется в больших пределах (остеопороз, деформация позвонков, возможны переломы костей) и зависит от этиологии и наличия патологии в других звеньях, регулирующих костный метаболизм. Из других клинических симптомов типичны: слабость и утомляемость, болевые ощущения, спазмы в мышцах, боли в области костей, возникновение нарушений походки, нарушения роста, нарушения работы иммунной системы, аллергические заболевания, кровоточивость, понижение свертываемости крови.

В связи с наличием дефицита кальция при патологии желудочно-кишечного тракта возникает проблема адекватного восполнения возникшего дефицита. Закономерным является вопрос – насколько эффективным является прием препаратов кальция. Обнаружено, что прием кальция в адекватном количестве способствует стабилизации минеральной плотности у мужчин и у женщин, снижению уровня биохимических маркеров, отражающих костную резорбцию, коррекции индуцированного паратиреоидным гормоном (ПТГ) увеличения костного обмена [31]. Установлено, что прием 1 г кальция в вечерние часы приводит к подавлению костной резорбции [35].

Однако монотерапия кальцием демонстрирует незначительный эффект кальциевой коррекции и профилактики остеопенических состояний у детей. Метаанализ, проведенный T. Winzenbergetal.

(2006), показав, что добавление кальция к рациону детей не имеет клинически значимого снижения риска переломов в детском возрасте. В 12-летнем проспективном исследовании T. Lloydetal. (2002) установили, что введение кальция в дозе 500 и 1500 мг не имело эффекта у девочек. Так, в исследовании [32] не обнаружено эффекта от лечения при приеме кальция в дозе 500 мг/день. По данным других авторов, прием более высоких доз препаратов кальция (1-2 г), позволяющих достигнуть состояния «плато» с точки зрения кальциевого баланса, замедляет (или отменяет) потерю костной массы, связанную с гипокальциемией [39]. К настоящему времени уже проведено 20 проспективных рандомизированных исследований, в которые вошли 741 контрольных и 855 человек, пролеченных препаратами кальция. Метаанализ результатов этих исследований показал, что потеря костной массы у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже [33].

Все это вместе взятое убедительно свидетельствует о том, что препараты кальция обладают лечебной активностью.

Препараты для перорального приема отличаются по содержанию элементарного кальция. Исходя из содержания элементарного кальция, рекомендуется прием карбоната, трифосфата и цитрата кальция [13]. Однако, чаще всего в состав фармакологических препаратов включают карбонат кальция.

Важным фактором нормализации кальциевого обмена является прием кальция и витамина Д. Показательно, что монотерапия препаратами кальция менее существенно снижает уровень паратиреоидного гормона у больных с выраженным гиповитаминозом Д, чем терапия кальцием в сочетании с витамином Д [27].

Проведено ряд исследований и метаанализов по проблеме использования препаратов кальция в сочетании с витамином Д [21, 23, 26, 30, 35, 37, 38] по предупреждению развития и лечению остеопороза у взрослых, в том числе, на фоне различных патологических состояний.

Вопросы роли кальция в возникновении патологии пищеварительного канала или усугублении проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей на фоне нарушений обмена кальция еще недостаточно изучены. А такие состояния способствуют большей частоте остеопатий у детей. Поэтому подходы к терапии и реабилита-

ции таких пациентов должны включать схемы терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта и по показаниям (нарушения обмена кальция) комбинированные препараты Са и витамина Д.

В практической медицине используется препарат Кальциум-Д, содержащий в своем составе в 5 мл суспензии кальция карбоната – 625, 0 мг (что эквивалентно 250,0 мг элементарного кальция), витамина Д₃ – 266,5 МЕ.

Препарат Кальциум-Д прошел клиническое исследование по эффективности и безопасности применения у детей раннего возраста для коррекции кальций-фосфорного обмена при рахите и у детей с синдромом гипокальциемии, а также на фоне мальабсорбции. Исследования проведены на базе ГУ ПАГ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» под руководством профессора Л.В. Квашниной (2012). По результатам исследования Кальциум-Д проявил высокую эффективность в нормализации показателей нарушений кальций-фосфорного обмена и дефицита витамина Д₃, рекомендован к широкому применению [5, 6].

На кафедре педиатрии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на протяжении ряда лет проводятся исследования (скрининг) по изучению обеспечения химическими элементами детей разного возраста. Предпочтение отдается неинвазивным методам – анализ волос. Проведен анализ прикорневой зоны волос на содержание Са рентгено-флуоресцентным методом (спектрометр «ElvaX»). Результаты исследования кальция в волосах школьников (n=282), имеющих различную соматическую патологию в «спокойном» периоде показали, что у большинства (79,8% обследованных) содержание кальция снижено.

В клинике кафедры педиатрии №3 накапливается опыт использования препарата Кальциум-Д (суспензия) для нормализации показателей нарушений кальций-фосфорного обмена и дефицита витамина Д (n=12). Препарат Кальциум-Д используется согласно инструкции (профилактическая доза) на протяжении 2 месяцев. Препарат переносится хорошо. Побочных эффектов не было. У пациентов улучшилось общее состояние. Намечалась тенденция к нормализации уровня кальция. Необходимы широкомасштабные исследования по результатам использования комбинированного препарата кальция и витамина Д при различных патологических состояниях.

Список использованной литературы находится в редакции

Надійшла до редакції 03.12.2014

THE ROLE OF HYPOCALCEMIA IN THE PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE TRACT

Yu.V. Marushko, Ye.Ye. Sabadash, L.N. Polkovnichenko, O.L. Tarinskaia

Summary

The article describes the role of calcium and its changes in various diseases of the alimentary canal. Violation of calcium metabolism that occur in the pathology of gastro – intestinal tract (GIT), in turn, lead to the exacerbation of diseases. Due to the presence of calcium deficiency in the pathology of gastro – intestinal problem adequately replenish calcium supplementation.

Keywords: calcium, gastro-intestinal tract, children.