

ОСТЕОМЕД

ОСТЕОМЕД

**В.И. Струков,
Д.Г. Елистратов**

НАРУШЕНИЕ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА



**ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ
(Часть I) новые данные**

Пенза, 2011

ОСТЕОМЕД

ОСТЕО

ОСТЕОМЕД

ОСТЕОМЕД

ГОУ ДПО «ПЕНЗЕНСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

В.И. Струков, Д.Г. Елистратов

**НАРУШЕНИЕ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА
ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ
(часть I) новые данные**

Пенза

2011

2

ББК 54.1
УДК-616-008.9:577.11
С 48

Учебное пособие утверждено Учёным советом ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Протокол от 26 октября 2010 г.

Составители:

В.И. Струков, доктор мед. наук, профессор; *Д.Г. Елистратов*

Рецензенты:

В.А. Моисеенко, доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой травматологии и ортопедии Пензенского института усовершенствования врачей;

Л.В. Курашвили, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Пензенского института усовершенствования врачей

ББК 54.1
УДК-616-008.9:577.11
С 48

© Типография «Ростра», 2011, – 48 с.

© Библиография – 33.

Пособие посвящено актуальной проблеме современной медицины – нарушению кальциевого обмена. На основании собственных наблюдений (с семидесятих годов прошлого столетия), анализа литературных данных в пособии представлена классификация причин гиперкальциемии в соответствии с механизмами её патогенеза, подробно изложены общие и частные вопросы клинических проявлений, описаны различные клинические варианты гиперкальциемии, показана роль наследственности, эндокринных, различных метаболических заболеваний в развитии нарушений гомеостаза кальция.

Пособие адресовано врачам различных специальностей, интернам, клиническим ординаторам, студентам старших курсов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Глава I. Роль кальция в жизни организма.....	7
1.1. Гомеостаз кальция.....	7
1.2. Основные факторы, определяющие гомеостаз сывороточного кальция.....	9
Глава II. Гиперкальциемические состояния. Причины, классификация.....	14
Глава III. Патогенез гиперкальциемий.....	17
Глава IV. Общие клинические проявления гиперкальциемических состояний.....	20
Глава V. Частные вопросы гиперкальциемий.....	21
Глава VI. Лабораторно-инструментальная диагностика гиперкальциемий.....	40
Глава VII. Профилактика и лечение.....	43
Список рекомендуемой литературы.....	46

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ГВД – гипervитаминоз D
ПТГ – паратгормон
Са – общий кальций
Са⁺⁺ – ионизированный кальций
Са/Р – кальций фосфорный обмен
ЧСС – частота сердечных сокращений
КТ – кальцитонин
КЩР – кислотно-щелочное равновесие
Р – фосфор
ЩЖ – щитовидная железа
СГГ – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
MEN I – опухоли гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желёз
MEN IIa – медуллярный рак щитовидной железы, гиперпаратиреозидизм, феохромоцитом
MEN IIb – медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитом, слизистые невromы, паратиреоидная гиперплазия
ОПН – острая почечная недостаточность
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ОЦК – объём циркулирующей крови
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ПРЕДИСЛОВИЕ

В отечественной и зарубежной литературе нарушению кальциевого обмена в организме по гипокальциемическому варианту посвящено огромное количество работ. Показано, что недостаточное поступление кальция (Ca) в организм неизбежно ведёт к гипокальциемии. Последняя оказывает разнообразное патологическое влияние на организм, вплоть до развития гипокальциемических судорог с возможным летальным исходом, развития отклонений в состоянии здоровья. Дефицит Ca и витамина Д сопровождается развитием различных заболеваний, таких как рахит, спазмофилия, остеопения, остеопороз и др. Что касается нарушений кальциевого обмена с гиперкальциемическим вариантом и/или гиперминерализацией, то этот раздел недостаточно освещён в литературе. В основном, представлены работы прошлого столетия 1970–1990 г. (17–20). Однако за последние годы потребность в такой литературе и исследованиях снова возросла, так как многие заболевания протекают с гиперминерализацией. К сожалению, об этом знают далеко не все врачи, и данная патология часто остаётся нераспознанной. В последние 10-15 лет интерес к этой проблеме растёт и в связи с ростом заболеваемости остеопорозом. В практическом здравоохранении имеется высокая потребность в эффективных остеопротекторах для лечения и профилактики этого заболевания. Наряду с остеопорозом, отмечается рост и онкозаболеваемости. Онкологи, ревматологи, эндокринологи и др. специалисты в своей практике также широко используют препараты кальция и витамина D, другие остеопротекторы, зачастую без биохимического контроля. В условиях бесконтрольного применения этих препаратов вновь увеличился риск медикаментозных гиперкальциемий с поражением различных органов и систем, формированием тяжёлых осложнений, таких как нефрокальциноз, кальциноз крупных сосудов, миокарда, отложения солей в различные органы и ткани, камнеобразование и т.д. По данным отдельных литературных источников, гиперкальциемия встречается у 0,5–1% общей популяции, увеличивается до 3% среди женщин в климактерическом периоде. 15-летние обследования населения г. Пензы, проводимые нами, выявили высокую частоту гиперминерализации около 7% от обследованных пациентов. По данным наших экспедиционных исследований, проведённых в г. Кузнецке Пензенской области (главный врач ГДБ Г.П.Дерябина, канд. мед. наук) с использованием современной рентгенабсорбционной остеометрии, была выявлена частота гиперкальциемических состояний у 8% населения. При этом отмечено, что значительная часть населения необоснованно длительно получает различные препараты, главным образом – карбонат кальция. Данное обстоятельство (особенно у лиц с избыточной массой тела) является главной причиной гиперминерализации.

В учебном пособии (на основании нашего многолетнего опыта) представлены наименее освещённые в литературе проблемы гиперкальциемических состояний; показаны возрастные особенности гиперкальциемических состояний (начиная от новорожденного и до пожилого возраста); представлена классификация причин гиперкальциемии в соответствии

с механизмами её патогенеза; подробно изложены общие и частные вопросы клинических проявлений этой патологии; описаны различные клинические варианты гиперкальциемии; показана роль наследственности, эндокринных, различных метаболических заболеваний в развитии нарушений кальциевого обмена.

Отдельная глава посвящена вопросам рациональной патогенетической терапии гиперкальциемических состояний. Для профилактики гиперкальциемий, уменьшения частоты гиперминерализации и камнеобразования указывается на необходимость изменения подхода к лечению и профилактике остеопороза. В частности, вместо дорогостоящих зарубежных препаратов на основе карбоната кальция рекомендуется шире использовать уже имеющиеся отечественные, например «Остеомед», разработанный фирмой «Парафарм» г. Пензы, который удостоен авторского свидетельства на изобретение. Препарат создан на более высоком научном и технологическом уровне, с использованием цитрата кальция и трутневого расплода.

Трутневый расплод отличается большим количеством функциональных групп ферментов сульфидных групп, а также гормонов (тестостероидов, прогестерона и эстрадиола). Благодаря такому набору веществ трутневый расплод способствует ускоренному восстановлению биохимических и массометрических характеристик семенников и предстательной железы, стимулирует центральные механизмы регуляции интенсивности образования андрогенов. Трутневый расплод имеет уникальный химический состав: белки – 10–20%; углеводы – 1–5,5%; жиры – 5–6,3%; аминокислоты – 11,4%; глюкоза – 3,18–5%; фруктоза, сахароза – до 0,5%. Также он богат различными микроэлементами, в том числе (в мг%): калием (0,50); натрием (38); кальцием (14); фосфатами (189); магнием (2); железом (3,23); марганцем (4,4); цинком (5,54); медью (2). Кроме того, содержит анионы хрома, кобальта, никеля, серебра, золота и др.

Трутневый расплод богат водо- и жирорастворимыми витаминами, в том числе содержит витамин А (0,54 МЕ/г); ксантофилл (0,297 мг%); В-каротин (0,426 МЕ/г); В2 (0,739 мг%); D (950 МЕ/г); холин (442,8 мг%); никотиновая кислота (15,8 мг%).

Известно, что в сохранении минеральной плотности костей (как у молодых, так и у пожилых мужчин) важную роль играют андрогены – мужские половые гормоны. У мужчин с гипогонадизмом (то есть со сниженным уровнем мужского полового гормона – тестостерона) отмечается более низкая плотность костей и более высокая частота переломов. Низкий уровень тестостерона является одной из причин снижения минеральной плотности костей и остеопороза у мужчин. Следовательно, он представляет собой фактор риска возникновения переломов. Содержание тестостерона в женском организме в 25 раз меньше, чем в мужском. Поэтому даже незначительное падение уровня тестостерона ведёт к

остеопорозу. Этим объясняется большая частота возникновения остеопороза у женщин (по сравнению с мужчинами).

Для лечения остеопений и остеопороза используются различные лекарственные препараты кальция, витамина D, бисфосфонаты и др. Однако доказано, что их эффективность минимальна, если уровень тестостерона остается пониженным, так как только тестостерон обеспечивает должное усвоение препаратов, направленных на восстановление минеральной костной плотности. Таким образом, лечение пониженной минерализации костей должно быть комплексным, направленным как на восстановление дефицита тестостерона (при его наличии), так и на приём препаратов кальция.

При реализации этой проблемы возникли трудности с препаратами, поддерживающими уровень тестостерона в организме (например, тестостерона пропионат). Все они требуют строжайшего медицинского контроля, т.к. препараты тестостерона отнесены к допингам, имеют много отрицательных воздействий на организм человека. При поступлении тестостерона извне в организм человека выработка организмом собственного тестостерона ещё больше снижается.

На основании изложенного ООО «Парафарм» разработало препарат **«Остеомед»** следующего состава: **цитрат кальция – 200 мг, гомогенат трутневый с витамином В₆ – 100 мг.** Входящий в него трутневый расплод – это донатор половых энтомологических гормонов: пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, оказывающих стимулирующее действие на репродуктивные функции и мужчин, и женщин. Насыщенный гормонами и витаминами, не являющимися гормонозаменителями, трутневый расплод эффективен при нарушениях гормонального фона, выступает стимулятором центральных механизмов регуляции интенсивности образования андрогенов и исключает возможность заместительной терапии. Исследованиями, проведёнными в НИИ пчеловодства г. Рыбное Рязанской области, доказана безопасность применения трутневого расплода. Кроме того, учёными был доказан гонадотропный эффект трутневого расплода со стимуляцией центральных звеньев, контролирующих синтез тестостерона. (Кривцов Н.И. и др., 2007 г.).

Проведённые исследования этого препарата на кафедре педиатрии и неонатологии ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» также показали его высокую эффективность, безопасность, удобство в дозировании, возможность получить лечебный и профилактический эффект меньшими дозами препарата. Внедрение «Остеомеда» позволит в несколько раз снизить частоту гиперкальциемических состояний (например, по сравнению с «Кальцием Д, никомед» и др. препаратами кальция).

Тема, которую мы освещаем, достаточно сложна. Очень многие заболевания сопровождаются нарушением Ca/P обмена. Эти нарушения могут носить разнонаправленный характер. Поэтому авторы хорошо понимают, что не все аспекты проблемы освещены. Возможны ошибки, поэтому авторы с

благодарностью примут критические замечания по содержанию и форме написания.

Глава I. РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В ЖИЗНИ ОРГАНИЗМА

Роль Са в жизни людей, животных, птиц и растений исключительно велика. Почти все ферменты и половина гормонов осуществляют свою деятельность только при достаточной концентрации Са в организме.

Важнейшие функции кальция в организме – следующие:

Структурная – кальций и фосфор образуют минеральную основу скелета и зубов.

Опорно-двигательная – обеспечивает механические и опорные свойства.

Нормализация деятельности сердца и сосудов – сократимости мышц, в процессах «возбуждение-сокращение», ритма и проводимости, артериального давления, а также антиатеросклеротическое действие.

Медиаторная – ионы кальция участвуют в высвобождении медиаторов, регуляции проницаемости биологических мембран.

Ферментативная – кофактор компонентов гемостаза, процессов свертывания крови, метаболизме гликогена, активации ряда ферментов.

Регуляторная – регуляция всех процессов, происходящих в организме.

Кальций является основным универсальным регулятором жизнедеятельности клетки. Он обеспечивает:

– **антиоксидантное действие;**

– **ощелачивание жидких сред организма.**

При назначении препаратов Са и витаминов в некоторых случаях отмечался положительный антионкологический эффект.

Также Са является важнейшим компонентом системы свертывания крови, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое действие.

В свете изложенного понятен тот постоянный интерес, который проявляют к метаболизму Са различные специалисты в медицине, ветеринарии, биологии и пр.

1.1. Гомеостаз кальция

Главными источниками сывороточного кальция в организме являются пища и кости. 99% кальция содержится в главном депо – костях. Из оставшегося 1% наибольшая часть находится внеклеточно; небольшое количество – внутриклеточно. Общее количество кальция в костях составляет примерно от 1 до 2 кг у молодых людей (в зависимости от костной массы) и 0,5 – 1 кг у пожилых (уменьшается на 40 – 50%). Между костной тканью и внеклеточной жидкостью происходит непрерывный обмен кальция, при этом за сутки обменивается около 500 ммоль минерала. (На рис. 1. представлен нормальный обмен Са, поступление и потеря).

Общий кальций крови представляет собой сумму комплексированного кальция, связанного с различными компонентами крови. Около 7% Са связано с бикарбонатами, лактатом, цитратами, фосфатами. С белками крови связано (преимущественно с альбумином) 46% кальция. Ионизированной фракции Са около 47%. У здоровых людей содержание общего кальция в крови находится в диапазоне 2,2-2,6 ммоль/л. Физиологической активностью обладает не весь кальций плазмы, а только ионизированная фракция. Изменения уровня общего кальция в крови и его ионизированной фракции обычно имеют одинаковую направленность.

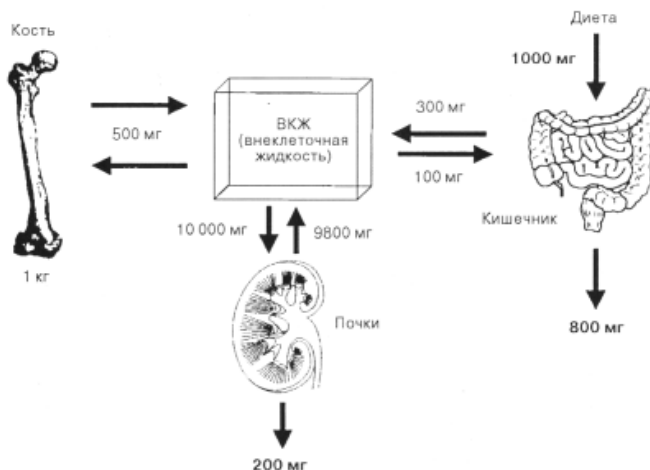


Рис. 1. Нормальный обмен кальция

Нормальное содержание кальция в сыворотке строго поддерживается на одном уровне благодаря интегрированной регуляции абсорбции, резорбции и реабсорбции кальция. Эти процессы происходят соответственно в кишечнике, костях и почках. В кишечнике поглощается около 30% пищевого кальция; величина абсорбции варьирует от 15 до 70% в зависимости от количества кальция в пище и возраста. В почках реабсорбируется 98% профильтрованного кальция.

Потребность в пищевом Са в день составляет 1000 мг. Из этого количества пищеварительный канал абсорбирует 300 мг, выделяет 800 мг в день, плюс почки выделяют 200 мг в день, всего – 1000 мг (рис.1). Для нормального баланса обмен кальция между костной тканью и сывороткой составляет 500 мг в день.

Уровень кальция в сыворотке крови постоянный, и даже его незначительные колебания строго регулируются. Поддержание кальциевого гомеостаза – необходимое условие нормальной жизнедеятельности организма человека. Кальций (Са) является важнейшим макроэлементом, содержание которого в нашем организме значительно превышает содержание других.

Роль кальция в жизни организма огромная. Дело в том, что множество внутриклеточных процессов (от митоза и рождения клеток, до апоптоза и их гибели) регулируются кальцием при участии специфически распознающих его белков (кальмодулина, кальэлектринов, кальпаинов и т.д.). От Са зависит генерация потенциалов действия и электромеханическое сопряжение, передача гормонального сигнала и клеточная локомоция. Кальций регулирует и скорость жизненно важных внеклеточных процессов, о чём сказано выше. Все клетки человека (от примитивных одноклеточных организмов до нейронов коры больших полушарий) жизненно зависят от обмена кальция. Видимо, это связано с тем обстоятельством, что жизнь зародилась в среде первичного океана, богатой кальцием (К. и Ч. Р. Клемен, 1981).

Будучи важным регулятором многих обменных процессов, ион кальция в то же время может быть ядовитым для клеток, так как значительное повышение его внутриклеточной концентрации запускает механизмы клеточной гибели, участвуя в некробозе и апоптозе. Внутри клеток концентрация кальция в 10000–100000 раз меньше, нежели снаружи. Поэтому уровень кальция вне и внутри клеток подлежит чрезвычайному контролю, а при попадании в цитозоль кальций немедленно секвестрируется митохондриями.

1.2. Основные факторы, определяющие гомеостаз сывороточного кальция.

Это пища, костная ткань, желудочно-кишечный тракт, почки, печень, кожа, паразитовидные и С-клетки щитовидной железы, витамин D. Они контролируют содержание кальция и фосфора в сыворотке. При этом диета, кожа, печень, почки регулируют синтез и сывороточную секрецию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Таким образом, система регуляции гомеостаза кальция в организме сложна и включает в себя целый ряд кальций регулирующих гормонов, органов и систем.

Паратгормон (паратиреоидный гормон) – гормон экстренной регуляции уровня Са. Синтезируется паразитовидными железами. Представляет собой белок, усиливающий резорбцию костной ткани. Мобилизуя Са из депо, повышает его концентрацию в крови. Кроме того, он усиливает всасывание Са в ЖКТ. В почечных канальцах ПТГ усиливает обратное всасывание ионов кальция и тормозит реабсорбцию фосфора. Всё это приводит к повышению уровня Са и снижению концентрации фосфора (Р) в крови.

Выработка паратгормона зависит от концентрации кальция в крови. При снижении концентрации Са она усиливается, а при его повышении – снижается. Недостаток паратгормона вызывает снижение концентрации ионизированного кальция в крови. При падении Са ниже 7 мг% возникают судороги, которые купируются введением препаратов кальция. Избыток паратгормона приводит к деминерализации и рассасыванию костной ткани, отложению кальция в стенках кровеносных сосудов и выведению почками большого количества кальция, что служит причиной мочекаменной болезни.

Паратгормон осуществляет в организме следующие эффекты:

- стимуляцию второго гидроксирования витамина D в почках, превращающего этот прогормон в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D. Кальцитриол – не полный синергист действия паратгормона. Он, подобно паратгормону, стимулирует нарастание содержания кальция и магния в плазме, но в отличие от паратиреокальцитрина, задерживает и фосфаты;
- активацию остеокластов, остеолиза и освобождения кальция из костей. В целом, паратгормон способствует отрицательному костному балансу, то есть соотношению темпов остеогенеза и остеолиза;
- повышает эффективность реабсорбции кальция (и магния) в дистальных канальцах нефронов; кальцитриол действует синергично;
- усиление экскреции фосфата с мочой с понижением реабсорбции сульфата, бикарбоната, натрия, хлоридов и аминокислот;
- увеличение всасывания кальция (магния) в ЖКТ;
- стимулирует сердечные сокращения, повышает кровяное давление и в связи с этим – клубочковую фильтрацию.

Кальцитонин и катакальцин относят к кальцийпонижающим гормонам. Оба гормона имеют белковую природу и синтезируются С-клетками щитовидной железы. Главным биологическим эффектом является снижение уровня ионизированного кальция в крови. Кальцитонин был открыт в 1962 г. Д. Коппом и соавт., продуцируется С-клетками щитовидной железы. Уровень кальцитонина у женщин меньше, чем у мужчин и сильно снижается в постменопаузальном периоде, что, возможно, частично объясняет патогенез климактерического остеопороза у женщин.

Физиологические эффекты КТ:

- подавляет резорбцию костного вещества остеокластами;
- подавляет реабсорбцию кальция и фосфата в почках;
- снижает секрецию гастрина и соляной кислоты в желудке, трипсина и амилазы в экзокринной части поджелудочной железы, повышает секрецию натрия, калия, хлорида и воды в кишечнике;
- обладает выраженным прямым анальгетическим действием на уровне гипоталамуса и лимбической системы;
- угнетение резорбционного действия 1.25-(OH)₂D₃ на костную ткань;
- содействие процессам минерализации костной ткани.

Увеличение секреции кальцитонина и катакальцина происходит в ответ на повышение концентрации кальция, а также гастрина и холецистокинина в крови. Данные гормоны тормозят активность остеокластов, резорбирующих костную ткань, что приводит к быстрому снижению уровня кальция и фосфора в крови. Общее направление этих эффектов делает кальцитонин главным антигиперкальциемическим и гипофосфатемическим гормоном. Кальцитонин с успехом используют при терапии остеопороза, гиперпаратиреоза и болезни Педжета. Но в настоящее время его используют главным образом в лечении гиперкальциемических состояний.

Для нормализации работы щитовидной железы следует обратить внимание на препараты, содержащие лапчатку белую. Клинически доказано (Смик, Кривенко, 1975; Приходько, 1976; Семёнова, Голоюс, 1999) стабилизирующее действие лапчатки белой на щитовидную железу как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе. Лапчатка белая – это тот случай в фитотерапии, когда альтернативной замены не существует. За счёт какого компонента лапчатка белая оказывает лечебное воздействие на щитовидную железу, ещё не разгадано. Сделано предположение, что за счёт анионов йодистой кислоты, содержащихся в лапчатке белой. Поэтому представляется возможным рекомендовать к применению выпускаемый предприятием «Парафарм» на основе лапчатки белой «Тирео-Вит», сделанный из цельного корня лапчатки белой, в отличие от других препаратов, где используются экстракты.

Витамин D – третий важный регулятор кальций фосфорного обмена, представляет группу близких по строению соединений (эргокальциферол – витамин D₂ и холекальциферол – витамин D₃).

Существует два источника поступления витамина D в организм человека: всасывание в тонком кишечнике эргокальциферола (витамин D₂–D₃), поступающего с пищей, и образование в коже из 7-дегидрохолестерола (провитамин D₃) под действием ультрафиолетовых лучей. (На рис. 2 представлена схема метаболизма витамина D.)

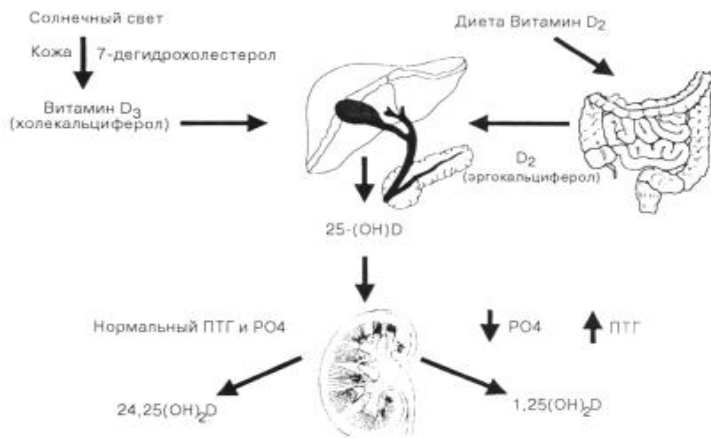


Рис.2. Метаболизм витамина D

Поступающий с пищей витамин D₂ и витамин D₃, синтезируемый в коже из провитамина, в печени гидроксилируются (25-гидроксилазой) с образованием 25-гидроксивитамина D₂ и D₃ (25-OHD). В митохондриях проксимальных почечных канальцев 1-а-гидроксилаза превращает 25-OHD в 1,25(OH)₂. Все три активные гормональные формы витамина влияют на обмен кальция. Однако

только $1,25(\text{OH})_2$ из них является достаточно сильнодействующим, чтобы оказывать заметное влияние на физиологическом уровне сывороточного Са.

Под воздействием $1,25(\text{OH})_2$ клетки кишечного эпителия усиливают синтез белка (протеин Васермана), обладающего большим сродством к ионам кальция, способного присоединять к себе ионы кальция и переносить их в кровь. В процессе всасывания кальция также большую роль играет активация ферментов, участвующих в переносе ионов через клеточные мембраны кишечного эпителия, осуществляемая паратгормоном. Физиологические концентрации гормона D в крови способствуют рассасыванию старой костной ткани и переносу ионов кальция в места образования новой костной ткани. На уровне почек – ускоряют обратное всасывание ионов кальция и фосфора в почечных канальцах, предотвращая, тем самым, их потери с мочой. Недостаток витамина D является причиной рахита, остеомаляции, остеопороза, а также нарушений работы многих органов и систем. Образование активных метаболитов в почках – процесс, строго регулируемый, и зависит от потребности в них.

Физиологические эффекты активных метаболитов витамина D:

- стимуляция всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- реабсорбция кальция и фосфора в почечных канальцах;
- стимуляция минерализации костной ткани;
- стимуляция костной резорбции (активация остеокластов);
- активация образования остеокластов из макрофагов.

Половые железы, или гонады – семенники (яички) у мужчин и яичники у женщин – относятся к числу желёз со смешанной секрецией. Внешняя секреция связана с образованием мужских и женских половых клеток – сперматозоидов и яйцеклеток. Внутрисекреторная функция заключается в секреции мужских и женских половых гормонов и их выделении в кровь. Как семенники, так и яичники синтезируют и мужские, и женские половые гормоны, но у мужчин значительно преобладают андрогены, а у женщин – эстрогены. К эстрогенам относятся эстрон, эстрадиол и эстриол. Эстрогены тормозят активность остеокласт-стимулирующих факторов и оказывают содействие продукции остеокластингибирующего фактора активными остеобластами. Это тормозит резорбцию костной ткани у женщин репродуктивного возраста. В постменопаузальный период при низкой продукции эстрогенов яичниками основным источником их выработки становится жировая ткань. С этим связывают меньшую вероятность развития остеопороза у полных женщин. Физиологические эффекты эстрогенов: торможение активности остеобластов, увеличение продукции кальцитонина, уменьшение резорбционного действия кальцитриола, снижение синтеза ПТГ.

Роль почек в гомеостазе кальция

Кроме гормонов, один из важнейших механизмов поддержания уровня кальция в крови принадлежит почкам. *В среднем нормальный уровень экскреции кальция с мочой составляет 3–6 мг/кг/сут.* Для здоровых мужчин уровень суточной экскреции кальция не должен превышать 300 мг, для женщин – 250 мг. У здорового человека фильтруется примерно 240 ммоль Са в сутки, клетками тубулярного эпителия почек реабсорбируется от 97 до 99% фильтративного

кальция (около 234 ммоль) и только 6 ммоль экскретируется с мочой. На долю ионизированного кальция в моче приходится примерно 20% от общего количества кальция, остальное количество составляет кальций, входящий в состав комплексов. Это связано с тем, что тубулярная реабсорбция ионизированного кальция упрощается, когда кальций входит в состав различных комплексов. Кальциевые комплексы образуют цитраты, сульфаты, фосфаты и глюконаты. Са в моче в основном связывают цитраты. Так, при нейтральной рН в одном литре мочи содержится 100 мг Са и 480 мг цитратов, при этом 60% Са находится в виде хелатного комплекса с цитратами. Изменение рН мочи в кислую сторону способствует уменьшению связывания Са с цитратами.

Кальций реабсорбируется практически во всех отделах нефрона: в дистальной части канальцев реабсорбируется 15%, в проксимальной части – 60% и петле Генле – 25%.

Кальций экскретируется почками в количествах, составляющих примерно 0,15–0,3 г в сутки, причём этот процесс лишь при очень низких содержаниях кальция в диете определяется поступлением данного иона в организм. При нерезко сниженном, нормальном и избыточном насыщении диеты кальцием между скоростью экскреции кальция с мочой и его содержанием в рационе нет строгого параллелизма. Поэтому можно сказать, что собственно почечные механизмы как сохранения кальция, так и выведения его избытка не обладают большой лабильностью. Они должны эффективно взаимодействовать с кишечными механизмами.

Нарушение гомеостаза и экскреции кальция почками может нарушаться при:

- гипокальциемии, независимо от её причин происходит снижение экскреции кальция;

- снижении скорости гломерулярной фильтрации и объёма фильтруемой жидкости. Уменьшение абсолютной и фракционной экскреции кальция происходит уже на ранних стадиях ХПН, когда скорость гломерулярной фильтрации ещё снижена незначительно;

- при вторичном гиперпаратиреозидизме;

- нарушении метаболизма витамина D;

- уменьшение выведения кальция с мочой может происходить за счёт накопления Са в костной ткани. Развитие гипокальциурии в ответ на нагрузку фосфором нужно учитывать при назначении фосфорсодержащих препаратов, при лечении ряда заболеваний, в том числе и мочекаменной болезни;

- гиперкальциурия наступает в результате снижения уровня фосфатов, что связывают с увеличением интестинальной абсорбции кальция. Кроме того, снижение уровня фосфатов увеличивает превращение в почках 25-ОН D₃ в 1,25 дигидроксивитамин D₃, который стимулирует всасывание кальция в кишечнике. Гипофосфатемия в сочетании с гиперкальциурией ведёт к развитию рахита, остеомалации, остеопороза, с последующим нарушением экскреции кальция.

Почки, наряду с парашитовидными железами и кишечником, являются важнейшим элементом внешней петли гомеостаза кальция. Под влиянием паратормона в ответ на гипокальциемию, с одной стороны, возрастает

реабсорбция кальция в дистальных извитых канальцах, а с другой стороны, усиливается синтез $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (кальцитриола) в проксимальных извитых канальцах почки. В результате снижается экскреция кальция с мочой, а под влиянием кальцитриола усиливается его абсорбция в кишечнике. Всё это приводит к нормализации уровня кальция в крови. При этом нормализуется уровень паратгормона и снижается активность остеокластов.

Таким образом, для регуляции гомеостаза Са в организме имеется комплекс гормонов, образующих кальций-регулирующую систему. При этом абсорбция, резорбция и реабсорбция являются результатом сбалансированных функций различных гормонов, пищеварительного канала, костей и почек. ПТГ непосредственно стимулирует почечный синтез $1,25\text{-D}$, вызывая фосфатурию и гипофосфатемию. ПТГ увеличивает содержание кальция, стимулируя резорбцию кости и реабсорбцию в дистальных почечных канальцах. Повышенный уровень кальция увеличивает секрецию кальцитонина, а повышенная резорбция кости увеличивает уровень сывороточного фосфора. Увеличение содержания $1,25\text{-D}$ ингибирует секрецию ПТГ. Однако $1,25\text{-D}$ стимулирует абсорбцию, резорбцию и реабсорбцию кальция и фосфата. В результате отмечается увеличение концентраций сывороточного кальция и фосфора. Повышенный уровень кальция тормозит синтез ПТГ и стимулирует секрецию кальцитонина. Кальцитонин тормозит резорбцию и реабсорбцию кальция и фосфора. Это приводит к уменьшению уровня сывороточного кальция и фосфора, которое, в свою очередь, увеличивает уровень $1,25\text{-D}$. Пониженное содержание кальция увеличивает содержание ПТГ.

ПТГ и $1,25\text{-D}$ обеспечивают основной контроль над содержанием кальция в сыворотке крови. Основное действие $1,25\text{-D}$ -гормона состоит в увеличении кишечной абсорбции кальция. Как ПТГ, так и $1,25\text{-D}$ увеличивают резорбцию кости путём увеличения активности остеокластов. Так как остеокласты не имеют известных рецепторов к любому из гормонов, то ПТГ и $1,25\text{-D}$ стимулируют активность остеокластов опосредованно. ПТГ усиливает активность остеобластов, которые секретируют факторы, стимулирующие резорбцию кости остеокластами. $1,25\text{-D}$ способствует дифференциации остеокластов и увеличивает транспорт кальция из костей в кровь. Оба гормона способствуют нормальному костеобразованию путём воздействия на остеобласты, а $1,25\text{-D}$ поддерживает наличие необходимого кальций-фосфатного материала для нормальной минерализации кости. Кальцитонин тормозит резорбцию кости остеокластами, уменьшает реабсорбцию кальция почечными канальцами и может увеличивать активность остеобластов. Эстрогены ингибируют резорбцию кости, увеличивают рост кости и незначительно снижают уровень кальция в сыворотке.

Глава II. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Причины, классификация

В зависимости от нарушения содержания Са в организме все заболевания можно разделить на три группы: с нормальным, пониженным и повышенным

содержанием. В учебном пособии мы остановимся на заболеваниях, сопровождающихся повышением кальция в крови.

Гиперкальциемия – это повышение концентрации кальция в сыворотке или плазме крови свыше 2,5 ммоль/л. (норма Ca – 8,5–10,5 мг/дл, или 2,25–2,5 ммоль/л).

$Ca_{с поправкой} = Ca_{измеренный} + [4.0 - альбумин] \times 0.8$. Уровень сывороточного кальция в пределах между 2,5 и 3 ммоль/л выше верхней границы нормы определяет состояние умеренной гиперкальциемии.

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии взрослых являются злокачественные новообразования, в основном – бронхов и молочных желёз, миелома, гиперпаратиреоз, акромегалия, гипертиреоз и др. эндокринные заболевания), ОПН, приём лекарственных препаратов (витамины А и D, тиазиды, кальций), длительная иммобилизация, у детей гиперкальциемия чаще всего связана с передозировкой витамина D, наследственными заболеваниями (семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, гипофосфатемия, субаортальный стеноз) и т. д.

Появление патологических симптомов и признаков обусловлены только подъёмом содержания свободного (ионизированного) кальция.

Частота гиперкальциемии. Гиперкальциемия встречается у 1% общей популяции, увеличивается до 3% среди женщин в климактерическом периоде. Первичный гиперпаратиреоз сопровождается гиперкальциемией у 90% больных. Рак сопровождается гиперкальциемией у 50% больных. Гиперпаратиреоз вместе с раком вызывает до 90% всех форм гиперкальциемии. Примерно у 5–10% больных гиперпаратиреозом развивается почечнокаменная болезнь. Для гиперпаратиреоза характерны кальциево-фосфатные камни.

Классификация гиперкальциемий по причинам

I. Первичный или вторичный гиперпаратиреоз (аденома, гиперплазия, карцинома и др. 90–95% всех случаев):

1. Наследственные синдромы (множественные эндокринные опухоли [MEN] I и II типов):

- а) MEN I (опухоль гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желез);
- б) MEN IIa (медуллярный рак щитовидной железы, гиперпаратиреозидизм, феохромоцитом);
- в) MEN IIb (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитом, слизистые невromы, паратиреозидная гиперплазия).

2. Злокачественные опухоли костной ткани, гемобластозы:

- а) локальный остеолит (миелома или метастазы рака лёгких или молочной железы);
- б) гуморальная гиперкальциемия злокачественности.

3. Эндокринные расстройства:

- а) тиреотоксикоз или гипотиреоз;
- б) надпочечниковая недостаточность;
- в) доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия;
- г) акромегалия.

4. Лекарственные:

- а) тиазидные диуретики;
- б) интоксикация витамином D и витамином А;
- в) молочно-щелочной синдром;
- г) препараты лития.

5. Гранулематозные болезни:

- а) саркоидоз;
- б) бериллиоз, туберкулёз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз.

6. Прочие:

- а) иммобилизация, болезнь Педжета (малоподвижность);
- б) фаза восстановления острой почечной недостаточности;
- в) идиопатическая младенческая гиперкальциемия;
- г) дегидратация (вследствие гемоконцентрации);
- д) хроническое физическое перенапряжение;
- е) идиопатическая гипокальциурическая гиперкальциемия;
- ж) почечная недостаточность (ОПН, ХПН).

Предложена мнемоника основных причин гиперкальциемии. Мнемоника VITAMINS TRAP включает большинство причин гиперкальциемии [18]:

V – Витамины

I – Иммобилизация

T – Тиреотоксикоз

A – Болезнь Аддисона

M – Молочно-щелочной синдром

I – Воспалительные нарушения

N – Заболевание, связанное с новообразованиями

S – Саркоидоз

T – Тиазидные диуретики и другие лекарственные средства (литий)

R – Рабдомиолиз (грануломатозное воспаление неизвестной этиологии)

A – СПИД

P – Болезнь Педжета, парентеральное питание, феохромоцитомы, заболевания паращитовидных желез, гиперкальциемия.

По частоте причин распространения повышения уровня кальция в сыворотке крови выделяют

Распространённые причины:

- злокачественные опухоли с метастазами в кости или без них;
- первичный гиперпаратиреоз.

Менее распространённые:

- тиреотоксикоз;
- интоксикация витамином D;
- тиазидовые диуретики;
- саркоидоз;
- трансплантация почки (третичный гиперпаратиреоз);
- идиопатическая гипокальциурическая гиперкальциемия.

Редко встречающиеся:

- синдром пищевой гиперкальциемии;
- лечение препаратами лития;
- туберкулёз;
- иммобилизация;
- акромегалия;
- недостаточность надпочечников;
- полиуретическая фаза острой почечной недостаточности;
- идиопатическая гиперкальциемия в раннем детском возрасте.

По степени тяжести гиперкальциемия делят на лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы. Верхняя граница нормы для кальция составляет 10,5 мг/дл. Содержание сывороточного кальция от 10,5 до 12,0 мг/дл (2,5–3,0 ммоль/л) соответствует лёгкой степени, при кальции в сыворотке от 12,0 до 13,5 мг/дл (3–3,38 ммоль/л) – состоянии средней тяжести, более 13,5 мг/дл (3,38 ммоль/л) – тяжёлой степени гиперкальциемии. При определении степени тяжести, кроме определения степени гиперкальциемии, необходимо обратить внимание на общее состояние больного. Например, у больного с почечной недостаточностью и уровнем фосфора в сыворотке 8,5 мг/дл может наблюдаться метастатическое обызвествление с уровнем кальция в сыворотке 10,5 мг/дл. В этих случаях необходимо сделать поправку на содержание кальция в сыворотке по концентрации альбумина: на каждую единицу альбумина свыше 4 добавляют 0,8.

Глава III. ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЙ

Как сказано выше, причины, вызывающие гиперкальциемия, разнообразны, поэтому и патогенез этих нарушений – различный. Всё разнообразие причин, вызывающих гиперкальциемия, можно разделить на три основные группы:

- 1) гиперкальциемия, обусловленная высокой костной резорбцией,
- 2) реабсорбцией в почечных канальцах,
- 3) абсорбцией кальция в кишечнике.

Из вышеприведённых обсуждений ясно, что механизмы гиперкальциемии обычно многофакторны. Однако большинство синдромов с гиперкальциемией имеет следующие первичные эффекты (см. табл. 1).

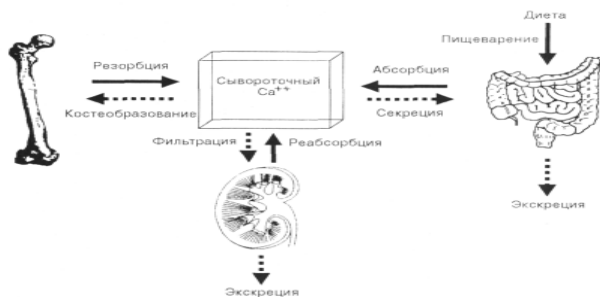


Рис.3. Механизмы повышения кальция в организме

Главные регуляторы обмена кальция и фосфора – ПТГ, витамин D и кальцитонин. Мишенями этих гормонов являются костная ткань, почки, тонкая кишка. В регуляции метаболизма кальция и фосфора участвуют и другие факторы: ПТГ – подобные пептиды, цитокины (интерлейкин–1, интерлейкин–2, интерлейкин–6; трансформирующие факторы роста TGF альфа и TGF бета; факторы некроза опухолей TNF альфа и TNF бета), тромбоцитарный фактор роста PDGF, инсулиноподобные факторы роста ИФР-I и др. Механизмы повышения сывороточного кальция представлены на рис. 3 и в табл.1

Таблица 1

Механизмы повышения сывороточного кальция в зависимости от причины

<i>Первичный механизм</i>	<i>Причина гиперкальциемии</i>
1. Повышенная костная резорбция	<ul style="list-style-type: none"> – Гиперпаратиреоз – Локальные метастазы – Гуморальная гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях – Тиреотоксикоз – Феохромоцитома – Гипервитаминоз А – Иммобилизация
2. Повышенная почечная реабсорбция или сниженная секреция Са	<ul style="list-style-type: none"> – Молочно-щелочной синдром – Рабдомиолиз – Тиазидные диуретики – Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ) – Почечная недостаточность
3. Повышенное всасывание Са в кишечнике	<ul style="list-style-type: none"> – Гипервитаминоз D – Бериллиоз – Кандидоз – Кокцидиоидомикоз – Эозинофильная гранулема – Гистоплазмоз – Саркоидоз – Силиконовые имплантаты – Туберкулёз – Воспалительные нарушения – СПИД – Лимфомы

Патогенез гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях может быть обусловлен метастазами опухоли в кости, усиленной продукцией опухолевых клеток ПГЕ₂, вызывающего резорбцию костной ткани паратиреоидным гормоном, синтезируемым опухолевыми клетками. При ОПН гиперкальциемия обычно в ранней полиурической фазе развивается вследствие усиленной продукции метаболита витамина D почечной тканью. Тиазиды усиливают реабсорбцию кальция в почечных канальцах. При саркоидозе повышается как продукция 1,25-дигидроксиголекальциферола, так и чувствительность к действию этого метаболита с усилением всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте. Длительная иммобилизация вызывает высвобождение кальция из скелета.

Гиперкальциемия, вследствие повышенной костной резорбции Са, отмечается при тиреотоксикозе, гиперпаратиреозе, новообразованиях, феохромоцитоме, при гипервитаминозе А, избыточном потреблении витамина А (> 50 000 ЕД в день) и иммобилизации. Злокачественные опухоли могут вызывать гиперкальциемию за счёт продукции гуморальных или местных веществ, которые увеличивают резорбцию кости остеокластами. Иммобилизация может вызвать гиперкальциемию у больных с гиперпаратиреозом, малигнизацией, в молодом возрасте – при болезни Педжета и почечной недостаточности. Карбонат лития изменяет величину секреции ПТГ, усиливая её при более высоких концентрациях кальция.

Повышенная почечная реабсорбция Са и (или) сниженная его экскреция: алкалоз (молочно-щелочной синдром), тиазидные диуретики, семейная гиперкальциемия с пониженным выделением кальция с мочой. Гиперкальциемия может вызвать полиурию, в результате может развиваться обезвоживание, снижение скорости гломерулярной фильтрации. Это увеличивает почечную реабсорбцию кальция. При молочно-щелочном синдроме алкалоз усиливает почечную реабсорбцию кальция, а гиперкальциемия – реабсорбцию бикарбоната. Сопутствующая почечная недостаточность в результате нефрокальциноза уменьшает экскрецию кальция.

Рабдомиолиз, или острый некроз скелетных мышц. Возникает, например, у алкоголиков: при длительном сне на жёсткой поверхности повреждаются мышцы и выделяют калий, кальций и миоглобин. Миоглобин вызывает почечную недостаточность, которая затем способствует задержке кальция.

Тиазиды уменьшают внутрисосудистый объём и концентрируют плазму. Это приводит к снижению скорости гломерулярной инфильтрации (СГФ), увеличению реабсорбции кальция в проксимальных почечных канальцах. Эти факторы повышают содержание кальция в плазме. Кроме того, тиазиды увеличивают реабсорбцию кальция дистальными почечными канальцами и могут усиливать действие ПТГ на кости.

У больных с семейной гиперкальциемией и пониженным выделением кальция с мочой отмечен генетически детерминированный дефект экскреции кальция почками.

Повышенная кишечная абсорбция

Чаще всего обусловлена избыточным потреблением витамина D с пищей. Потребление витамина D с пищей в больших дозах (> 50 000 ЕД в день) может сопровождаться гиперкальциемией.

Саркоидоз (гранулематозное воспаление неизвестной этиологии), другие воспалительные заболевания, СПИД и лимфомы, туберкулёз, гистоплазмоз, кандидоз, эозинофильная гранулема, бериллиоз и силиконовые имплантаты увеличивают концентрацию 1,25-D, что ведёт к гиперкальциемии. Некоторые виды лимфом также продуцируют избыточное количество 1,25-D. В целом гиперкальциемия связана с избыточной продукцией 1,25-D и сопутствующим увеличением абсорбции кальция в пищеварительном канале. Однако 1,25-D действует так, что увеличивает резорбцию кости и, вероятно, почечную реабсорбцию.

Повышенное всасывание Са происходит при употреблении избыточного количества кислотообразующих веществ и биостимуляторов – элеутерококка, женьшеня, лимонника, газированных напитков.

Неизвестные факторы: эстрогены и антиэстрогены, болезнь Аддисона, кишечная опухоль, секретирующая вазоактивный полипептид, парентеральное питание, теofilлин. Механизм их действия точно не установлен.

Глава IV. ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Признаки гиперкальциемии неспецифичны. У многих больных гиперкальциемия может выявиться случайно при биохимическом обследовании. Для неё характерны следующие симптомы: общая слабость, полидипсия, уменьшение массы тела, анорексия (снижение аппетита), тошнота, рвота, запоры, потеря веса, нарушения функции центральной нервной системы (снижение способности концентрировать внимание, снижение памяти, сонливость, апатия, головная боль). Со стороны костно-мышечной системы могут быть оссалгия, миалгия, артралгия, и со стороны почек – ОПН, гематурия, полиурия.

Желудочно-кишечные проявления: боли в животе (иногда интенсивные), нарушения сердечного ритма, укорочение интервала QT, нарушения сосудистого тонуса, кальцификация сердечных клапанов и сосудов. Тяжёлая гиперкальциемия может вызвать кому, внезапную остановку сердца.

Для острой гиперкальциемии свойственны раздражительность, слабость, анорексия, тошнота, рвота, запор, светобоязнь и полиурия. Полиурия вызывается гиперкальциемическим почечным несахарным диабетом. Тяжёлая гиперкальциемия сопровождается торможением центральной нервной системы и угнетением сердечной деятельности с прогрессирующим ступором, комой и шоком. Гиперкальциемия вызывает укорочение интервала QT, удлинение интервала PR и появление T-волны на электрокардиограмме.

При хронической гиперкальциемии неврологическая симптоматика выражена не так резко. Чаще поражаются почки. Полиурия, и как следствие –

полидипсия, дегидратация развиваются из-за снижения концентрационной способности почек вследствие нарушения активного транспорта натрия. При длительной существующей гиперкальциемии в почках находят интерстициальный фиброз при минимальных изменениях в клубочках. Так как интратубулярная концентрация кальция возрастает от коры к сосочку, при гиперкальциемии выпадение кристаллов Са наблюдается преимущественно в мозговом веществе, вызывая нефрокальциноз и нефролитиаз.

Другими клиническими проявлениями поражения почек при гиперкальциемии служат мочевого синдром (умеренная протеинурия, эритроцитурия), преренальная азотемия вследствие дегидратации, ОПН и ХПН как исход обструктивного пиелонефрита. Гиперкальциемия вызывает спазм афферентных артериол, снижает почечный кровоток (больше в корковом веществе, чем в медуллярном), клубочковую фильтрацию, угнетает реабсорбцию в канальцах натрия, магния и калия, повышает реабсорбцию бикарбоната, увеличивает экскрецию кальция и ионов водорода. Нарушениями функции почек можно объяснить большинство клинических проявлений гиперкальциемии.

Клинические проявления гиперкальциемии зависят от её причины, тяжести, длительности и скорости развития, а также от возраста больного и сопутствующих заболеваний. Молодые легко переносят значительную гиперкальциемию, если она развивается постепенно, и очень тяжело – лёгкую или умеренную гиперкальциемию, если она возникает остро. Пожилые чувствительны даже к лёгкой гиперкальциемии. Таким образом, клиническая картина при гиперкальциемии полиморфна. В зависимости от преимущественного поражения той или иной системы выделяют различные формы гиперкальциемии: с поражениями ЦНС, почек, ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Клиника гиперкальциемии с поражением ЦНС: слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота; нарушения общего состояния от вялости, депрессии и оглушённости. Могут нарушаться когнитивные функции, особенно у пожилых больных. При уровне общего кальция в сыворотке больше 3,5–3,75 ммоль/л нередко отмечается возбуждение, вплоть до психоза.

Гиперкальциемия с поражением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, аритмии, укорочение интервала QT, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам. При снижении ОЦК может развиваться артериальная гипотония.

Гиперкальциемия при поражении почек: снижение СКФ и концентрационной способности, полиурия, жажда, нефрокальциноз и мочекаменная болезнь. В зависимости от причины гиперкальциемии экскреция кальция может колебаться от низкой до значительно повышенной.

Гиперкальциемия с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, рвота, язвенная болезнь, желудочно-пищеводный рефлюкс, острый панкреатит, запоры и т.д.

Глава V. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЙ

Причины гиперкальциемии многообразны. Диагностика причин имеет важное значение для выбора рациональной профилактики и лечения. Тщательно

собранный анамнез, а также проведение лабораторно-инструментальных исследований, лабораторных проб позволяют верифицировать причину гиперкальциемии и основной диагноз. Чаще всего гиперкальциемия обусловлена гиперпаратиреозом, гранулематозами, злокачественными новообразованиями, медикаментозными средствами. При этом важно учитывать, что характер и тип нарушений кальциевого обмена по гиперкальциемическому варианту часто зависит от очень многих причин, возраста и может встречаться уже с рождения.

Гиперкальциемия новорожденных

Гиперпаратиреоз новорожденных (гомозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия) является редким заболеванием, проявляется тяжёлой, угрожающей жизни гиперкальциемией и требует неотложного лечения. Наследование – аутосомно-рецессивное. Чаще всего это заболевание возникает у детей больных семейной доброкачественной гиперкальциемией; его риск особенно высок при близкородственном браке.

Клиника: симптомы тяжёлой гиперкальциемии, аномалии скелета, задержка развития, умственная отсталость.

Биохимические признаки: значительное снижение экскреции кальция, выраженная гиперкальциемия, значительное повышение уровня ПТГ. Как правило, имеется гиперплазия главных паратироцитов. В большинстве случаев это заболевание представляет собой гомозиготную форму семейной доброкачественной гиперкальциемии. Лечение хирургическое (паратиреоэктомию с аутотрансплантацией фрагментов ткани паратироидных желез в мышцы предплечья) позволяет устранить гиперкальциемию. После операции происходит нормализация роста и развития ребёнка. После паратиреоэктомии назначают препараты витамина D и препараты кальция.

Гиперкальциемия семейная доброкачественная

Заболевание обычно протекает бессимптомно, но иногда выявляется уже в первые дни жизни. Семейную доброкачественную гиперкальциемию следует заподозрить в ситуациях:

- случайно обнаруженная гиперкальциемия у грудного ребёнка;
- у родственников – гиперкальциемия в сочетании с гипокальциурией;
- безуспешное хирургическое лечение гиперпаратиреоза у родственников.

Лабораторная диагностика:

- гиперкальциемия;
- суточная экскреция кальция с мочой меньше 1,5 ммоль/л;
- концентрация ПТГ в сыворотке нормальная или слегка повышена;
- концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальные.

У большинства больных семейной доброкачественной гиперкальциемией канальцевая реабсорбция кальция больше 99%, а у больных первичным гиперпаратиреозом – меньше 99%.

Для семейной доброкачественной гиперкальциемии характерна пониженная экскреция кальция.

Повышенный уровень кальция в сыворотке при семейной доброкачественной гиперкальциемии обнаруживается в возрасте до 10 лет, а при первичном гиперпаратиреозе – гораздо позже.

Диагноз семейной доброкачественной гиперкальциемии может быть подтверждён молекулярно-генетическими исследованиями в специализированных лабораториях.

Хондродисплазия метафизарная, тип Янсена

Это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена рецептора ПТГ. Постоянная активация рецепторов приводит к усилению резорбции кости, задержке кальция в почках и к подавлению секреции ПТГ. Заболевание проявляется у грудных детей.

Клинические признаки: низкорослость, искривление конечностей, нарушение развития трубчатых костей, дисплазия метафизов, зоны остеолита в диафизах и метафизах, умеренная или тяжёлая гиперкальциемия, гипофосфатемия. ПТГ в сыворотке не выявляется. Лечение направлено на устранение гиперкальциемии (кальцитонин). Большинство больных без лечения не доживает до 15 лет.

Гиперкальциемия при гиперпаратиреозе

Распространённость гиперпаратиреоза составляет примерно 1:700; это самая частая причина гиперкальциемии. Диагноз гиперпаратиреоза устанавливают по увеличению концентраций кальция и ПТГ в сыворотке либо путём исключения других причин гиперкальциемии.

Клиническая картина. Проявления гиперпаратиреоза неспецифичны и разнообразны. Многие больные подолгу лечатся от почечной колики, остеодистрофии, желудочно-кишечных нарушений, депрессии, мышечной слабости. Наблюдаются жалобы на полидипсию, полиурию, никтурию, запоры, повышенную утомляемость, боли в мышцах и костях. При гиперпаратиреозе часто отмечается артериальная гипертония, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, язвенная болезнь, панкреатит. Изредка заболевание носит семейный характер. В этом случае гиперпаратиреоз является одним из проявлений опухоли паращитовидных желёз. У таких больных, как правило, отмечается гиперплазия всех четырёх паращитовидных желёз, тогда как у больных с приобретённым гиперпаратиреозом (85% всех случаев гиперпаратиреоза) поражена лишь одна железа (аденома).

Лабораторное обследование больного с гиперпаратиреозом. Поскольку гиперкальциемия иногда носит перемежающийся (приступообразный) характер, кровь для исследований берут несколько раз. Определяют ПТГ, концентрацию фосфата, хлорида, белка, мочевой кислоты и креатинина, активность щелочной фосфатазы в сыворотке; рентгенографию грудной клетки, общий анализ мочи, концентрацию кальция в моче.

При гиперпаратиреозе низкий уровень фосфора в сыворотке крови (меньше 0,8 ммоль/л) встречается у половины больных первичным гиперпаратиреозом; у другой половины уровень фосфата находится на нижней границе нормы (0,8–0,96 ммоль/л). Повышенный уровень фосфата в сыворотке означает иную, не связанную с патологией паращитовидных желёз причину гиперкальциемии:

– уровень хлорида в сыворотке у 40% больных повышен. ПТГ усиливает канальцевую секрецию бикарбоната, что приводит к гиперхлоремическому ацидозу. Если отношение хлорид/фосфат больше 33, следует заподозрить первичный гиперпаратиреоз. Для паранеопластической гиперкальциемии, саркоидоза, синдрома Бернетта и гипервитаминоза D характерен метаболический алкалоз;

– у большинства больных первичным гиперпаратиреозом повышен уровень ПТГ в сыворотке. При гиперкальциемии, обусловленной другими причинами, уровень ПТГ снижен. При паранеопластической гиперкальциемии, как правило, повышен уровень ПТГ-подобных пептидов, а уровень самого ПТГ в сыворотке снижен. Солидные опухоли редко секретируют ПТГ (за исключением рака паращитовидных желёз);

– у 10% больных первичным гиперпаратиреозом повышена активность щелочной фосфатазы (признак поражения костей). При рентгенографии кистей у них обнаруживают субпериостальную резорбцию костной ткани (она особенно заметна на лучевой поверхности средней фаланги указательного пальца). Если активность щелочной фосфатазы резко повышена, а признаков субпериостальной резорбции нет, нужно искать другую причину гиперкальциемии;

– для исключения семейной доброкачественной гиперкальциемии определяют суточную экскрецию кальция с мочой. Для этого заболевания характерна гипокальциурия (менее 60 мг кальция в суточной порции мочи), хотя уровень ПТГ в сыворотке бывает повышенным;

– СОЭ при первичном гиперпаратиреозе нормальная, а в остальных случаях может быть повышена. Гиперкальциемия не сопровождается тяжёлыми последствиями, и паратиреозэктомия ее не устраняет.

Гиперкальциемия при тиреотоксикозе

Гиперкальциемия выявляется у 15–20% больных. Она вызвана усилением резорбции кости под влиянием избытка Т4. Диагноз несложен, если нет сопутствующих заболеваний (например, первичного гиперпаратиреоза). Гиперкальциемия обычно умеренная, что объясняют компенсаторным усилением экскреции кальция и торможением его всасывания в кишечнике. Уровни ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке снижены.

Лечение. Основное заболевание лечат анти тиреоидными средствами либо хирургическим путём. При тяжёлой гиперкальциемии назначают бета-адреноблокаторы, например пропранолол, по 20–40 мг внутрь 4 раза в сутки. Бета-адреноблокаторы позволяют устранить гиперкальциемию до получения эффекта от лечения анти тиреоидными средствами.

Для нормализации работы щитовидной железы хорошо использовать стабилизирующее действие лапчатки белой как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе. Механизм действия лапчатки белой окончательно не изучен. Д.Г. Елистратов объясняет её лечебное действие за счёт образования анионов йодистой кислоты, содержащейся в лапчатке белой. На её основе в ООО «Парафарм» (Пенза) был создан препарат «Тирео-Вит» из цельного корня лапчатки, в отличие от подобных препаратов других фирм, использующих экстракты.

Паранеопластическая гиперкальциемия

Наиболее частый паранеопластический эндокринный синдром. На его долю приходится 40% всех случаев гиперкальциемии. Гормоны делятся на три основные группы – стероиды, моноамины и пептиды. Злокачественные опухоли редко продуцируют стероиды. Лимфомы могут синтезировать $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из циркулирующего кальцидиола. Однако большинство опухолей, вырабатывающих стероиды, являются доброкачественными. Локализуются в железах, которые секретируют эти гормоны в норме. Злокачественные новообразования – самая распространённая причина гиперкальциемии у госпитализированных больных.

Гиперкальциемия при онкологических заболеваниях

Считается, что 10–15% злокачественных новообразований сопровождается гиперкальциемией. У госпитализированных больных среди причин гиперкальциемии на первом месте стоят злокачественные новообразования; более чем у 80% больных обнаруживают крупную первичную опухоль либо метастазы в кости гиперкальциемией. Патогенез и клинические проявления паранеопластической гиперкальциемии зависят от типа опухоли. Различают гуморальную паранеопластическую гиперкальциемию и остеолитическую паранеопластическую гиперкальциемию. Первая обусловлена циркулирующими в крови гормонами (чаще это ПТГ – подобные пептиды), вторая – секрецией опухолевых клеток разнообразных паракринных факторов, способствующих резорбции костной ткани (Б.Джонсон, 2002). Особенно часто гиперкальциемия встречается при раке лёгкого, раке молочной железы, раке почки, а также при злокачественных опухолях головы и шеи и при миеломной болезни. Основной механизм развития гиперкальциемии – усиленное вымывание кальция из костей. Резорбция костной ткани обусловлена ускоренной пролиферацией остеокластов и повышением их активности, в то время как образование костной ткани не ускоряется. Существенная роль принадлежит также усилению реабсорбции кальция в дистальных канальцах почек. Основную роль в патогенезе паранеопластической гиперкальциемии играет секретируемый опухолями ПТГ-подобный пептид. Связываясь с рецепторами ПТГ на остеокластах и клетках почечных канальцев, он вызывает резорбцию кости и задержку кальция. Повышенный уровень ПТГ-подобного пептида в крови обнаружен у большинства больных с метастазами в кости. Некоторые лимфомы продуцируют производные витамина D, которые могут усиливать всасывание кальция в кишечнике. Клинические проявления паранеопластической гиперкальциемии неспецифичны:

повышенная утомляемость, потеря аппетита, запор, мышечная слабость и т.д. Эти симптомы могут быть обусловлены как самой опухолью, так и проводимым лечением. Лабораторная диагностика должна включать определение в сыворотке уровня электролитов, в том числе кальция, фосфатов и альбумина. У онкологических больных часто наблюдается гипоальбуминемия, которая непосредственно влияет на содержание кальция в сыворотке.

Различают 2 вида метастазов костной ткани – остеолитические и остеобластические метастазы. Остеолитическое поражение характеризуется вымыванием минеральной части кости, её истончением, переломами. Остеобластические метастазы, напротив, характеризуются уплотнением минеральной части. Т.е. опухолевые клетки могут как разрушать костную ткань, так и стимулировать клеточный рост, обновляющий эту ткань. При стимуляции остеокластов (резорбирующих кость) возникают остеолитические метастазы, при стимуляции остеобластов (клетки, откладывающие гидроксипатит) возникает остеобластическое поражение.

Клиника метастазов в костную ткань проявляется болевым синдромом, который встречается в большинстве случаев. Боль возникает в результате опухолевой инфильтрации нервных окончаний, увеличения внутрикостного давления, перелома, а также стимуляции нервных окончаний веществами, выделяемыми опухолью. Характерным для остеолитических метастазов являются патологические переломы костей. В диагностике метастатического процесса используются: выяснение жалоб больного, осмотр больного и физикальное его обследование, исследование уровня кальция, щелочной фосфатазы, скинтиграфия костей (радиоизотопное исследование), рентгенография, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс.

Лечение – противоопухолевая терапия. Как правило, это химиотерапия, которая может подавить рост опухолевых клеток. Воздействовать на опухоль удаётся не всегда, но когда это возможно – применяется лучевая терапия. Она может применяться как для уменьшения боли, так и с лечебной целью. При этом период ремиссии может быть достаточно длительным.

Гиперкальциемия при гипервитаминозе D

Появление проблемы гипервитаминоза D тесно связано с широко налаженным производством препаратов витамина D и их интенсивным использованием в медицине для профилактики и лечения самых различных заболеваний (рахит, остеопороз, тубулопатии, онкопатология, туберкулеза и др.). Основными причинами, обуславливающими возникновение гипервитаминоза D, являются следующие:

1. Чрезвычайно высокая биологическая активность витамина D и относительно малая физиологическая потребность в нём.

2. Большая скорость всасывания и отсутствие эффективных путей выведения его из организма.

3. Недостаточная осведомлённость населения и некоторых медицинских работников о высокой токсичности препарата.

4. Необоснованное назначение высоких доз для профилактики и лечения рахита. В частности, в последние десять лет снова стали использовать «метод витаминных толчков», «уплотнённые курсы». При указанных методах курсовая доза витамина D (400000–600 000 МЕ) может быть дана за 6–12 дней (по 50 000–100 000 МЕ ежедневно).

Большинство имеющихся сообщений в литературе о гипervитаминозе D базируется на результатах немногочисленных клинических наблюдений. Поэтому считаем необходимым привести наши данные. С 1979 г. в лечебно-профилактических учреждениях городов Петропавловска и Алма-Аты, Пензенской областной детской клинической больнице им. Н.Ф. Филатова (1980–2010 г.) было обследовано 4700 детей в возрасте от 1 до 19 мес., получавших витамин D с целью профилактики и лечения рахита. При этом у 206 детей (4,4%) отмечены клинические реакции на препарат. При тщательном обследовании этих детей установлена неоднородная структура клинических реакций. При этом только 160 детей из 206 имели достоверные клинико-биохимические проявления гипervитаминоза D, обусловленные токсическим действием витамина D в завышенных дозах (от 900 000 до 21 000 000 МЕ). Наиболее частой причиной заболевания является назначение витамина D с нарушением инструктивных указаний. Так, большая часть детей получала препарат в завышенных дозах (от 30 000 до 100 000 МЕ ежедневно в течение 10–15 дней) или в сочетании с ультрафиолетовым облучением, рыбьим жиром, препаратами кальция на фоне искусственного вскармливания.

Тщательное изучение анамнестических данных позволило выявить у значительной части детей (75%) предрасполагающие моменты к гипervитаминозу D. Наиболее частые из них – сопутствующая патология (гипотрофия, аллергический диатез), погрешности вскармливания. У части детей выявлены пренатальные вредности: соматические и инфекционные заболевания матери, токсикоз первой и второй половины беременности.

Доказано, что специфическое действие витамина D сводится к усиленному всасыванию кальция в кишечнике, а также к регуляции обмена его между кровью и костной тканью. Под влиянием витамина D всасывание кальция из кишечника усиливается, особенно при неблагоприятном соотношении его с составными частями пищи. Поэтому различные отклонения от сбалансированного питания, особенно избыток кальция в пище, могут явиться причиной повышенной чувствительности организма к витамину D.

Некоторые авторы считают, что избыточные дозировки витамина D безвредны в условиях кальциевого голода, при насыщении же организма кальцием (в частности – при искусственном вскармливании и одновременном

приеме Са) чувствительность к препарату возрастает (В.И. Струков, Г.А. Болохонова, 1972; Shimura et al., 1976).

По нашим данным, токсические реакции возникали чаще у детей на искусственном (у 51%) и смешанном вскармливании (32,5%). При грудном вскармливании D-витаминная интоксикация наблюдалась только у 16,5% всех больных.

Риск гиперкальциемии повышен при приёме активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол и др.). Поскольку все перечисленные препараты метаболизируются быстро, продолжительность гиперкальциемии после прекращения их приёма меньше, чем после прекращения приёма холекальциферола.

Механизм токсического действия витамина D окончательно не выяснен. В основе интоксикации лежит гиперкальциемия и накопление лимонной кислоты в организме. В.Б. Спиричев (1977) рассматривает D-гипервитаминоз с позиции мембранной патологии, обусловленной повреждающим действием свободных радикалов и усилением процессов перекисного окисления по типу D-авитаминоза, лучевой болезни и других патологических состояний с гиперкальциемией и метастатической кальцификацией. Такая теория патогенеза позволяет объяснить значительную часть биохимических, морфологических, клинических изменений, развивающихся при гипервитаминозе D.

При поступлении больших доз витамина D эндокринные железы (паращитовидные, система гипофиз – кора надпочечников и др.) не в состоянии обеспечить гомеостаз кальция, что приводит к включению других защитных механизмов, в частности почечного, затем к значительному (в 9–17 раз) усилению экскреции кальция с мочой (Carpel, Young, 1969). Л.М. Пляскова (1969) гиперкальциемию объясняет развивающейся почечной недостаточностью. Немаловажное значение имеет также снижение функциональной активности желёз внутренней секреции (паращитовидных с нарушением продукции кальцитонина).

В таблице 2 представлена разработанная нами клиническая классификация гипервитаминоза D, которая обсуждалась на страницах журнала «Педиатрия» (1976 – 1979 гг.) и рекомендована для практического применения. По степени тяжести заболевания выделяется I степень (лёгкая) без токсикоза; II степень (средней тяжести) с умеренным токсикозом; при тяжёлом гипервитаминозе D (III степень) развивается выраженный токсикоз (нейротоксикоз или токсикоз с обезвоживанием). Рвота носит упорный характер, отмечается значительная потеря в весе, присоединяются осложнения в виде пневмонии, пиелонефрита, панкреатита, изменения сердечно-сосудистой системы и т. д.

При остром течении гипервитаминоза D, по аналогии с рахитом, выделяются периоды: начальный, разгара, реконвалесценции (стихания) и остаточных явлений. При обследовании ребёнка и наблюдении в катамнезе

указывается исход заболевания: выздоровление или остаточные явления в виде кальциноза и склероза различных органов и сосудов, формирование коарктации аорты, стеноза легочной артерии, хронической почечной недостаточности и т. д. При II–III степени тяжести гипервитаминоза D нет начального периода. Любая степень тяжести может привести к неблагоприятному исходу болезни с формированием остаточных явлений.

При остром течении гипервитаминоза D клинические проявления болезни удерживаются до 6 мес., при хроническом – свыше 6 мес. Первый вариант болезни обычно характеризуется большей тяжестью состояния ребёнка в связи с развитием токсикоза II и III степени, рвоты, обезвоживания, отличается быстрой динамикой и обратимостью клинических проявлений болезни. При этом всегда можно указать периоды болезни (начало, разгар, реконвалесценция).

Таблица 2

Клиническая классификация гипервитаминоза D у детей
(В.И. Струков. 1979)

Степень тяжести	Клинические проявления	Период	Течение
I степень – лёгкая	Без токсикоза. Снижение аппетита, потливость, раздражительность, нарушение сна, задержка веса, полидипсия, увеличение экскреции кальция с мочой, проба Сулковича +++	Начальный	Острое – до 6 мес.
II степень – средней тяжести	Умеренный токсикоз, снижение аппетита, рвота, задержка или падение веса, появление гиперкальциемии, гипофосфатемии, гипомагниемии, гиперцитремии, проба Сулковича резко положительная (++++ или +++++)	Разгар. Реконвалесценция.	Хроническое – свыше 6 мес.
III степень – тяжёлая	Выраженный токсикоз, упорная рвота, значительная потеря в весе, присоединение (пневмония, пиелонефрит, миокардит, панкреатит и др.), резкие сдвиги биохимических показателей осложнений.	Остаточные явления: кальциноз различных органов и сосудов, их склероз с развитием коарктации аорты, стеноза лёгочной артерии, уролитиаз, ХПН и др.	

При хронической интоксикации, несмотря на меньшую тяжесть состояния больного, имеются более стабильные нарушения функций отдельных органов и систем (почки, сердце, сосуды, биохимические сдвиги и т.д.). Период заболевания здесь указать трудно, поэтому при хроническом течении он не указывается. Однако в зависимости от преимущественного поражения той или иной системы в диагнозе следует указать форму гипервитаминоза Д (почечная, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная, нервная, смешанная), что трудно сделать при остром течении заболевания. Приводим примеры диагноза согласно предложенной нами классификации: гипервитаминоз Д III степени тяжести, период разгара, течение острое; гипервитаминоз Д средней тяжести, хроническое течение с преимущественным поражением почек, вторичный пиелонефрит.

Диагностика

Хотя клиника гипервитаминоза Д описана подробно, своевременная диагностика этого заболевания нередко представляет значительные трудности. По нашим данным, из 160 наблюдавшихся детей с гипервитаминозом Д правильно был поставлен диагноз только у 19 больных.

Самым ранним симптомом интоксикации является потеря аппетита, переходящая в анорексию. Затем появляется рвота: вначале 1–2 раза в день, в дальнейшем рвота учащается и может возникать почти после каждого кормления. Отмечается выраженная склонность к запорам. Дети не прибавляют в весе, а иногда теряют его, развивается гипотрофия. Обращает на себя внимание вялость, общая адинамия, мышечная гипотония, сонливость, на фоне которой периодически возникает резкое беспокойство, иногда клонико-тонические судороги. Артериальное давление повышено (например, у детей 5–6 месяцев – до 120/70–140/80 мм рт.ст.), тоны сердца приглушены, нередко систолический шум, иногда аритмии. На ЭКГ отмечается расширение комплекса QRS, увеличение интервала PQ и сглаженность зубца Т. Кожные покровы имеют землисто-бледный или желтоватый оттенок. У некоторых детей отмечаются частые болезненные мочеиспускания. При тяжелой интоксикации нарастают симптомы почечной недостаточности: полидипсия, полиурия, снижение концентрационной способности почек. При отсутствии своевременного лечения может развиваться тяжёлая уремическая кома.

Одной из отличительных особенностей клиники гипервитаминоза Д у детей является частое присоединение различных интеркуррентных заболеваний в результате значительного снижения реактивности детского организма. Это обусловлено тем, что вследствие повышенной проницаемости биологических мембран, кальцификации различных тканей и органов снижается иммунитет, создаются благоприятные условия для развития инфекции. Наиболее часто наблюдалось присоединение острых респираторных заболеваний, пневмонии, пиелонефрита, отита. В.В. Шицкова и соавт. (1971 г.) почти у всех наблюдавшихся детей с гипервитаминозом Д отмечали проявления рахита (чаще II степени) с подострым течением. У большинства больных, как правило, развивались гипотрофия, анемия, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта, что в значительной мере затрудняло диагностику гипервитаминоза Д.

Данные лабораторных анализов

Содержание кальция в крови повышено до 20 мг% и более. Содержание фосфатов в большинстве случаев также повышено (гиперфосфатемия), но нередко наблюдается гипофосфатемия, которую объясняют поражением почек и нарушением реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Отмечается гиперхолестеринемия и увеличение содержания белков плазмы (несмотря на гипотрофию), в моче повышено содержание кальция (кальциурия), появляются белок, лейкоциты, единичные эритроциты, гиалиновые цилиндры.

При подозрении на D-витаминную интоксикацию необходимо провести обследование на содержание Са в крови или исследовать мочу по Сулковичу: к 2 частям суточной мочи прибавляют 1 часть реактива Сулковича (Ac. oxalici cristallisati 2,5; Ammonium oxalici 2,5; Ac. acetici 5,0; Aquae destillatae 150,0). Если через 2 мин моча не мутнеет, то реакция отрицательная (–), что указывает на гипокальциемию. Лёгкое помутнение (слабоположительная реакция) означает, что концентрация Са в сыворотке крови составляет около 8 мг% (+); при большем помутнении, обозначаемом ++, содержание Са в крови – около 10 мг%. Появление интенсивного помутнения мочи ранее или через 2 мин свидетельствует о гиперкальциемии, концентрации Са в крови свыше 10 мг (+++). Немедленное интенсивное помутнение говорит о значительном повышении содержания Са в крови – 15 мг% и выше (++++). Однако важно помнить, что проба Сулковича является ориентировочным, а, следовательно, и неточным, ориентировочным методом определения содержания Са в крови. Кроме того, она может быть положительной (+++) при приёме других препаратов (аскорбиновой кислоты, витаминов группы В, антибиотиков), при слабом питьевом режиме, обезвоживании и т.д. Поэтому диагностика гипервитаминоза D должна подтверждаться биохимическими исследованиями крови, которые выявляют гиперкальциемию, гипофосфатемию, гипомагниемию, гиперцитратемию, гиперхолестеринемию, снижение SH- и SS- групп плазмы, повышение АТФ-азной активности эритроцитов, а также изменения других показателей.

Рекомендуют проводить функциональную пробу на способность клеток щитовидной железы вырабатывать кальцитонин, снижающий уровень Са в крови. Для этого вводят 10% раствор глюконата кальция по 0,8 мг на 1 кг веса внутривенно в течение 3 мин. Содержание Са в крови обычно нормализуется через 2,5 ч. При снижении функции парафолликулярного аппарата щитовидной железы или других нарушениях нормализация его концентрации затягивается. Определить Са в крови необходимо дважды – до и после проведения функциональной пробы. Однако мы считаем, что проводить эту пробу можно только при нормальном содержании Са в крови. Если его концентрация повышена, то эта проба может ухудшить состояние больного.

Таким образом, диагноз гипервитаминоза D основывается на совокупности ряда анамнестических, клинических, а также лабораторно-биохимических показателей, которые в подавляющем большинстве случаев позволяют врачу правильно решить диагностическую задачу и выбрать рациональный метод лечения этой патологии.

Гиперкальциемия имеет в таких случаях стойкий характер и регистрируется даже после прекращения введения витамина D, так как последний высвобождается из жировой ткани в течение длительного времени. Отложение кальциевых солей происходит в основном в почечной ткани (нефролитиаз, нефрокальциноз), а также в кровеносных сосудах, в сердце и в лёгких.

Основные лечебные мероприятия при ГВД сводятся к следующему:

1. Отмена препаратов витамина D и кальция.
2. Повышение диуреза.
3. Назначение преднизолона, кальцитонина.
4. Витамин А в масле по 5000 –10 000 ИЕ 1–2 раза в день.
5. Инсулин с глюкозой.
6. Сердечные и гипотензивные средства и др.
7. Назначение анаболизаторов (метандростенолона и др.).
8. Соляная кислота с пепсином, панкреатин, панзинорм, витаминные препараты (аскорбиновая кислота, тиамин хлорид, рибофлавин и др.).
9. Мероприятия по борьбе с обезвоживанием организма: введение изотонического раствора хлорида натрия, 5% раствора глюкозы и пр.

Для поддержания водного баланса и предупреждения дегидратации рекомендуется обильное питьё, а при тяжёлой интоксикации – капельное внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия с глюкозой и аскорбиновой кислотой. Рекомендуется назначение ферментов, панкреатина, витаминов (аскорбиновой кислоты, хлорида тиамин, рибофлавина).

Гиперкальциемия при бериллиозе

Бериллиоз развивается у работающих по добыче бериллия, а также у людей, живущих поблизости от объектов, выделяющих пыль, пары или дым, которые содержат бериллий. Проникающий в организм бериллий связывается с Т-лимфоцитами, чувствительными к бериллию, соединяется с протеинами больного и провоцирует против себя иммунную систему, что позволяет считать бериллиоз аутоиммунным заболеванием. Проникновение бериллия в виде мелких частиц или в виде окислов его солей в одинаковой степени сопровождается развитием бериллиоза. В зависимости от растворимости и концентрации бериллия во вдыхаемом воздухе развиваются 2 типа пневмоконоза: острый или хронический бериллиоз. Острый бериллиоз обычно возникает при попадании в организм растворимых кислых солей бериллия, развивается острая бронхопневмопатия. Клинически она проявляется сухим кашлем, затруднённым дыханием, лихорадкой и астенией. Микроскопически такая пневмония носит характер острой химической пневмонии. Резко выражен отёк, стенка альвеол инфильтрирована полинуклеарными нейтрофилами, в составе экссудата содержится примесь эритроцитов и фибрина. В экссудате появляются макрофаги и лимфоциты. Затем происходит внутриальвеолярная организация экссудата (карнификация), параллельно развивается межальвеолярный фиброз. В течение нескольких недель больные могут погибнуть от лёгочной недостаточности. При

остром бериллиозе гранулем нет. Хронический бериллиоз часто называют «гранулематозный бериллиоз», так как он характеризуется развитием мелких гранулем, напоминающих туберкулёзные или саркоидозные. Эти гранулемы многочисленны, локализируются субплеврально в интерстициальной ткани вокруг мелких сосудов и бронхов. Гранулемы состоят из эпителиоидных, лимфоидных, плазматических клеток, а также гигантских клеток инородных тел. Для хронического бериллиоза характерно развитие прогрессирующей диффузной интерстициальной хронической фиброзной пневмонии. Наличие бериллия в ткани лёгких можно идентифицировать химическим путём. Клинически гранулематозная форма развивается скрытно. Срок между началом болезни и появлением симптомов длится от нескольких недель до нескольких десятилетий. Для её развития достаточно одной экспозиции вдыхания пыли бериллия из лопнувшей люминесцентной лампы.

Дисметаболическая гиперкальциемия

По нашим данным, гиперкальциемия с отложением солей в мягкие ткани нередко встречается при подагре. Подагра в переводе с греческого – «нога в капкане». После 40 лет подагрой страдают более 2% мужчин и 1% женщин. Недуг связан с отложением солей в суставах у пациентов, питающихся однообразно, у любителей обильных застолий, выпивки (особенно пива), у лиц с малоподвижным образом жизни. (С. Герасименко, Украина, 2010).

Клиника

Боль приходит внезапно, чаще ночью, и врезается в большой палец ступни так, словно нога попала в капкан. Отёк, сопровождающийся покраснением и резкой болезненностью, не даёт возможности не то что ботинок надеть, но даже прикоснуться к воспалённому месту. Чашу страданий дополняет озноб с повышением температуры. Через пару дней всё проходит, но не обольщайтесь – перерывы между приступами подагры могут продолжаться от нескольких дней до нескольких лет. Их провоцируют переохлаждение, инфекционные заболевания, психические или физические травмы. Со временем начинают болеть и другие пальцы, а лет через 10–12 на них появляются узловатые образования размером от булавочной головки до среднего яблока – тофусы. В них накапливаются кристаллы мочевой кислоты, которую по разным причинам организм либо вырабатывает в избытке, либо плохо выводит. Вскрываясь, они образуют плохо заживающие свищи. Самое опасное осложнение подагры – мочекаменная болезнь. Урологи, разбивая камни, бьют по хвосту «дракона», не замечая головы, то есть первопричины (С. Герасименко). Если пуриновый обмен нарушен, рецидивов не избежать. В таких случаях уровень мочевой кислоты в крови можно снизить аллопурином. Самолечение недопустимо.

Лечение

Строгая диета – основное средство лечения при подагре. При длительном самоограничении, исключении из рациона продуктов, содержащих пурины (печень, почки, мозги, мясо молодых животных, жирные сорта мяса и рыбы), также исключают копчености, соленья. Крепкие мясные бульоны тоже в

«чёрном списке». Чтобы сократить количество пуринов, можно приготовить так называемый вторичный бульон: мясо, нарезанное небольшими кусочками (до 100 г), положить в холодную воду, довести до кипения и варить 5 минут. Затем бульон слить, мясо залить горячей водой и в ней варить до готовности. Чтобы получить слабый бульон, можно разбавить кипяченой водой обычный. В некоторых овощах тоже есть пурины – в бобовых, шпинате и цветной капусте. То же можно сказать о грибах, кофе, какао, чае, шоколаде, дрожжах. В питании акцент делается на молочные продукты, яйца, картофель, хлеб, крупы, фрукты и ягоды, больше овощей. Обильное питьё – соки, вода (не минеральная). По рекомендации врача – отвары лекарственных растений, например, корней лопуха. Лечение метаболических нарушений (аллопурин и др.).

Синдром Бернетта

Заболевание характеризуется гиперкальциемией, метаболическим алкалозом и нарушениями функции почек. Чаще всего оно обусловлено одновременным потреблением большого количества молока или пищевых добавок, содержащих кальций и всасывающиеся антациды (карбонат кальция, бикарбонат натрия).

Основные этапы патогенеза:

- избыточное всасывание кальция приводит к лёгкой гиперкальциемии;
- гиперкальциемия увеличивает экскрецию натрия в почках, вызывает дегидратацию и подавляет секрецию ПТГ;
- в результате усиливается реабсорбция бикарбоната в почках, что приводит к алкалозу;
- алкалоз усиливает реабсорбцию кальция в почках, что приводит к умеренной или тяжёлой гиперкальциемии. Задержка кальция в почках обусловлена также снижением СКФ. Синдром Бернетта нередко возникает на фоне длительного лечения остеопороза карбонатом кальция, а также при лечении гастрита или язвенной болезни желудка всасывающимися антацидами. Заболевания поражают прежде всего лиц с нарушенной регуляцией всасывания кальция в кишечнике.

Лечение витамином D, а также заболевания, характеризующиеся усиленным всасыванием кальция (например, первичный гиперпаратиреоз), ещё больше усиливают гиперкальциемию.

Острая форма синдрома развивается уже через несколько дней после начала приёма кальция и антацидов и характеризуется умеренной или тяжёлой гиперкальциемией, алкалозом, небольшим повышением уровня фосфата в сыворотке, умеренной азотемией и снижением концентрационной способности почек.

Клинические проявления: слабость, утомляемость, раздражительность, депрессия, боль в мышцах. Все нарушения проходят через несколько дней после прекращения приёма кальция и щелочей.

Хроническая форма синдрома характеризуется тяжёлой стойкой гиперкальциемией, необратимыми нарушениями функции почек,

нефрокальцинозом, появлением кальцификатов в мышцах и коже. Некоторые больные погибают от почечной недостаточности.

Гиперкальциемия у спортсменов при хроническом физическом перенапряжении

Современный спорт характеризуется значительным увеличением объёма тренировочных нагрузок и эмоционального накала соревновательной борьбы. Длительное функционирование организма в подобных условиях может явиться причиной истощения его резервных возможностей и развития ряда патологических состояний, к которым, прежде всего, следует отнести состояние физического перенапряжения. Частота возникновения перетренированности среди спортсменов из года в год повышается. Это является одной из причин внезапной смерти спортсменов (Б.Г. Любина, 2002).

В исследованиях на спортсменах при выполнении продолжительной беговой нагрузки нетренированными лицами отмечается развитие гипокальциемии, снижение концентрации ПТГ и возрастание уровня КТ и КТ-активности плазмы. По мере роста тренированности соотношение указанных гормонов и их биологической активности в период выполнения мышечных нагрузок изменяется, что обеспечивает длительную гиперкальциемию, наиболее выраженную в период интенсификации тренировочных нагрузок. Установлено, что развитие хронического физического перенапряжения носит волнообразный характер, а не является однонаправленным ухудшением функций организма. В период наиболее высокой работоспособности происходит повышение секреции ПТГ и снижение секреторной активности С-клеток ЩЖ, не стимулируемой мышечной нагрузкой. Результаты исследования показывают, что развитию хронического физического перенапряжения предшествует длительная гиперкальциемия, обусловленная снижением секреторной активности С-клеток ЩЖ. Гипокальцитонинемия может быть использована как предиктор формирующихся отклонений в организме. Полученные данные представляют интерес с позиций ранней диагностики развивающегося хронического физического перенапряжения и своевременного внесения коррективов в методику проводимых тренировок. Установлена способность экстракта корня солодки потенцировать формирование устойчивой адаптации к мышечным нагрузкам и развиваемым физическим качествам. При этом показана возможность использования экстракта солодки как перорально, так и при включении её в состав массажного крема для спортсменов. Таким образом, гиперкальциемия, регистрируемая в период тренировочного цикла и выполнения истощающих физических нагрузок, является неспецифической реакцией организма на действие стрессового фактора. Она обеспечивает повышение функциональной активности систем организма, необходимых для проявления специфических адаптивных реакций. Избыточное накопление ионизированного кальция в миоцитах при выполнении истощающих мышечных нагрузок провоцирует негативные изменения в структуре клетки. Снижение секреторной

активности С-клеток щитовидной железы обуславливает развитие гиперкальциемии.

Криз гиперкальциемический

Это неотложное состояние, характеризующееся резким повышением уровня кальция в сыворотке. Обусловлен резким повышением уровня кальция в крови (свыше 2,6 ммоль/л). Если уровень общего Са больше 3,5 ммоль/л, это состояние, угрожающее жизни больного, и необходимо немедленное лечение.

Этиология

Гиперкальциемический криз возникает при гиперпаратиреозе, миеломной болезни и при метастазах злокачественных опухолей в кости (саркома, лимфома, рак молочной железы), при тиреотоксикозе, передозировке витамина D, тиазидовых диуретиков, саркоидозе, длительной иммобилизации, ОПН. Редко гиперкальциемия возникает при надпочечниковой недостаточности, целочномолочном синдроме (синдром Бернетта), семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Быстрая дегидратация у больных первичным гиперпаратиреозом с гиперкальциемией, тяжёлая миеломная болезнь, введение больших количеств магния (приводит к снижению СКФ) могут быть причиной гиперкальциемического криза. У больных первичным гиперпаратиреозом гиперкальциемический криз может быть спровоцирован беременностью, переломами, инфекцией, обездвиженностью.

Клиническая картина. Ведущие признаки гиперкальциемического криза определяются нарушением функции тех органов, в которых процессы кальциноза выражены в наибольшей степени (например, острая сердечная недостаточность или острая почечная недостаточность развиваются вследствие массивного насыщения кальцием миокарда и почек). Характерно внезапное и быстрое развитие болей в эпигастральной области (ведущий признак), рвота, жажда, олигурия, высокая температура. Часто боль в мышцах и суставах, высокая лихорадка, психоневрологические нарушения, психомоторное возбуждение. Вначале для гиперкальциемии характерны симптомы: общая слабость, полидипсия, уменьшение массы тела, снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, признаки нарушения функции центральной нервной системы (снижение способности концентрировать внимание, снижение памяти, сонливость, апатия, головная боль), костно-мышечной системы (оссалгия, миалгия, артралгия) и почек (гематурия, полиурия).

Дальнейшее повышение уровня кальция – опасное состояние, при котором наступает глубокое подавление функции ЦНС, угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, появляются судороги, спутанность сознания, кома. Может развиваться острая почечная недостаточность (вплоть до уремии). Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60% (АТОР).

Диагноз гиперкальциемического криза базируется на данных клинической картины, а также экстренного определения в условиях стационара уровней кальция и фосфора в сыворотке крови. Лечение гиперкальциемии: устранение причины гиперкальциемии (удаление опухоли, прекращение приёма витамина D и т.д.), уменьшение поступления кальция в организм, повышение его

выведения, назначение средств, препятствующих выходу кальция из костей, и препаратов, усиливающих поступление кальция в кости. Важнейшие компоненты лечения – восстановление объёма внеклеточной жидкости: 3 л изотонического раствора натрия хлорида в сутки под контролем центрального венозного давления и коррекция электролитного состава плазмы. Усиливает экскрецию кальция фуросемид (100–200 мг внутривенно каждые 2 ч), в то время как тиазиды оказывают противоположное действие. При внутривенном введении фосфатов (Na_2HPO_4 или NaH_2PO_4) также снижается уровень кальция в плазме, однако фосфаты противопоказаны при нарушении функции почек. Резорбцию костной ткани угнетают кальцитонин, глюкокортикостероиды. Снижение уровня кальция в плазме начинается уже через несколько часов после введения и достигает максимума на 5-й день лечения. Митрамицин вызывает тромбоцитопению, поражение печени и должен использоваться при отсутствии эффекта от другого лечения. Для экстренного снижения содержания кальция в крови возможно применение гемодиализа или перитонеального диализа с бескальциевым диализирующим раствором (на практике применяется в основном у больных с сопутствующей сердечной и почечной недостаточностью). При опухолевой гиперкальциемии, связанной с избыточной продукцией ПГЕ 2 (метаболиты обнаруживаются в моче), гипокальциемический эффект дают индометацин и другие ингибиторы синтеза простагландинов. Гиперкальциемия, сопровождающая тиреотоксикоз, быстро купируется назначением пропранолола внутривенно в дозе 10 мг/ч. Глюкокортикостероиды не оказывают влияния на гиперкальциемию при первичном гиперпаратиреозе, поэтому тест с гидрокортизоном используют для дифференциального диагноза гиперкальциемии.

Лечение

Проводится регидратация физиологическим раствором. В зависимости от центрального венозного давления (ЦВД), диуреза и функции сердца в течение 24 ч необходимо ввести от 3 до 6 л.

Если мочеотделение отсутствует в течение 4 ч, установите мочевого катетер и обеспечьте центральный венозный доступ для мониторинга ЦВД.

После восстановления объёма циркулирующей крови (ОЦК) продолжайте инфузию физраствора и добавьте фуросемид по 120 мг каждые 4 ч. Продолжайте тщательный мониторинг ЦВД с целью предотвращения гипер- или дегидратации.

Следите за электролитами плазмы, особенно K^+ и Mg^{2+} , содержание которых может быстро снижаться во время регидратации при назначении фуросемида. Восстанавливайте содержание этих электролитов путём внутривенного введения препаратов K^+ (из расчёта 20–40 ммоль калия на 1 л физраствора) и Mg^{2+} (до 2 ммоль магния на 1 л физраствора).

Если перечисленные меры не привели к адекватному снижению Ca^{2+} плазмы (Ca^{2+} по-прежнему более 2,8 ммоль), следует рассмотреть целесообразность назначения следующих препаратов:

– **глюкокортикостероиды** (преднизолон 30–60 мг перорально 1 раз в день) наиболее эффективны при гиперкальциемии, обусловленной саркоидозом, миеломой или интоксикацией витамином Д;

– **кальцитонин лосося** 400 ЕД каждые 8 ч. Его действие развивается быстро (в течение нескольких часов), но продолжается лишь 2–3 дня (тахифилаксия);

– **динатрия памидронат** – бисфосфонат, который связывается с гидроксиапатитами костной ткани и угнетает активность остеокластов, тем самым вызывая снижение содержания Ca^{2+} в плазме. Назначается внутривенно по 30–90 мг каждые 4–6 ч. (общим правилом является назначение 30 мг каждые 4 ч при уровне $\text{Ca}^{2+} < 3$ ммоль/л; 60 мг каждые 8 ч при уровне Ca^{2+} 3–4 ммоль/л; 90 мг каждые 24 ч при уровне $\text{Ca}^{2+} > 4$ ммоль/л). Уровень кальция начинает снижаться через 48 ч и остаётся на пониженном уровне до 14 дней.

Первоочередная задача – нормализация ОЦК. Проводят инфузионную терапию, одновременно назначают диуретики. Для нормализации уровня кальция назначают бисфосфонаты, пликсамидин или галлия нитрат.

При первичном гиперпаратиреозе, обусловленном гиперплазией или аденомой паращитовидных желёз, показано хирургическое вмешательство после нормализации жизненно важных функций и обследования.

Неотложная терапия необходима при концентрации кальция более 3,5 ммоль/л. Необходимо начать внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 10–15 мл в 1 мин; увеличению экскреции кальция с мочой способствует форсированный диурез – одновременное применение петлевых диуретиков (100 мг фуросемида или 50 мг этакриновой кислоты). Тиазидовые диуретики противопоказаны, так как они уменьшают почечный клиренс кальция. Объём внутривенной инфузии изотонического раствора натрия хлорида может при этом достигать 3 л в первые 2–3 ч., а в течение суток – 8–9 л при сохранной функции почек. Рекомендуется повторный приём диуретиков в указанных выше дозах. Такой режим позволяет вывести из организма 500–1000 мг кальция в течение суток. Необходим постоянный контроль над уровнем не только кальция, но и магния, натрия и калия в сыворотке крови. После того как уровень кальция окажется ниже 3,24 ммоль/л (13 мг%), больному рекомендуется приём таблеток фуросемида (40–160 мг/сут) или этакриновой кислоты (50–200 мг/сут), таблетки поваренной соли (400–600 экв/сут) и приём не менее 3 л жидкости в сутки. При снижении уровней калия и магния в сыворотке крови ниже нормальных значений требуется их коррекция. Внутривенная инфузия фосфатов (250–750 мг каждые 6 ч, суточная доза 3–4 г) по эффективности уступает методу форсированного диуреза, однако довольно широко используется для борьбы с гиперкальциемией. Необходимо помнить о возможности развития гипотонии и острой почечной недостаточности, поэтому инфузию фосфатов необходимо проводить под контролем содержания фосфора в сыворотке крови. В тяжёлых случаях рекомендуется проведение перитонеального диализа и гемодиализа. В дальнейшем может проводиться лечение глюкокортикостероидами.

Гиперкальциемия у больных с активным саркоидозом лёгких

Причина гиперкальциемии при саркоидозе лёгких – эктопический синтез и секреция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Его синтезируют, прежде всего, альвеолярные макрофаги, входящие в состав саркоидозных гранул. Кроме того, при саркоидозе

нарушается регуляция метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: его синтез не подавляется при повышении уровня кальция и не зависит от ПТГ.

При саркоидозе гиперкальциемия легко развивается в ответ на поступление витамина D с пищей или после инсоляции. При диссеминированном саркоидозе усиливается синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, это происходит и в костной ткани. Гиперкальциемия встречается и при других гранулематозах. В большинстве случаев она обусловлена избыточным синтезом и секрецией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, однако бывают случаи, когда уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке не повышается.

Дифференциальная диагностика. Чтобы различить гиперкальциемию при саркоидозе и при первичном гиперпаратиреозе, применяют супрессивную пробу с глюкокортикоидами. Эта проба основана на подавлении синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Один раз в сутки на протяжении 7–10 сут. вводят гидрокортизон в/в в дозе 150 мг или в эквивалентной дозе преднизолон внутрь. Затем определяют уровень кальция в сыворотке. Поскольку при саркоидозе гиперкальциемия обусловлена избытком $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а не избытком ПТГ, уровень кальция в сыворотке всегда снижается после введения кортикостероидов. Напротив, при первичном гиперпаратиреозе уровень кальция не снижается.

Лечение:

- проводят гидратационную терапию и ограничивают поступление кальция с пищей;
- для устранения гиперкальциемии и гиперкальциурии назначают глюкокортикоиды;
- ингибитор синтеза стероидов кетоконазол блокирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. У больных саркоидозом он подавляет синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ клетками гранулем и снижает содержание кальция в сыворотке.

Гиперкальциемия и феохромоцитома. При изолированной феохромоцитоме гиперкальциемия обусловлена снижением ОЦК, гемоконцентрацией и избыточной секрецией ПТГ, вызванной катехоламинами. Иногда опухоль секретирует ПТГ-подобные пептиды. После удаления опухоли гиперкальциемия исчезает. При МЭН типа Па феохромоцитома сочетается с первичным гиперпаратиреозом. В таких случаях лечение должно быть направлено на устранение обоих заболеваний.

Гиперкальциемия и гипoadреналовый криз

Гипoadреналовый криз иногда сопровождается умеренной или тяжелой гиперкальциемией. **Причины:** снижение ОЦК, гемоконцентрация, снижение СКФ (усиливает канальцевую реабсорбцию кальция), вымывание кальция из костной ткани, вызванное повышением чувствительности к витамину D. **Лечение:** инфузия жидкостей, глюкокортикоиды.

Глава VI. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЙ

В диагностике нарушений Са/Р обмена важное значение имеет определение следующих показателей:

- кальций сыворотки крови общий;
- содержание внутриклеточного и ионизированного Са;
- неорганический фосфор;
- Mg^{2+} плазмы;
- мочевины и электролиты;
- печёночные функциональные пробы;
- уровень ПТГ плазмы;
- суточная экскреция кальция мочи.

По ЭКГ также можно судить о характере нарушений Са/Р обмена.

ЭКГ - критерии гиперкальциемии:

- укорочение QRS комплекса;
- укорочение интервала QT;
- удлинение интервала PQ до развития АВ - блокад различной степени;
- снижение или инверсия Т в V₂, V₃;
- увеличение амплитуды U-волны.

ЭКГ- критерии гипокальциемии:

- удлинение интервала QT;
- расширение QRS комплекса;
- удлинение сегмента ST.

Для постановки диагноза гиперкальциемии широко используют пробу Сулковича, дающую возможность приблизительно судить о степени кальциурии, следовательно, и гиперкальциемии. Реакция выполняется следующим образом: к 2 мл мочи, взятой из суточного сбора, прибавляют равное количество реактива Сулковича (2,5 г щавелевой кислоты, 2,5 г щавелевокислого аммония, 5 мл крепкой уксусной кислоты, 150 мл дистиллированной воды). При нормальном содержании кальция в крови через 0,5–1 минуту после прибавления реактива Сулковича в пробирке появляется лёгкая муть. В этом случае реакцию считают слабо положительной (+). При повышенном содержании кальция в крови немедленно появляется ясно выраженное помутнение (++) . При содержании кальция выше 13 мг% – резко выраженное помутнение (+++).

Интерпретация полученных результатов

Для того чтобы интерпретировать результаты, нужно знать средние колебания концентрации кальция у человека. Однако это значение достаточно variabelно (среднее значение, по данным различных источников, составляет от 0,96 до 1,27 миллимоль). Такой широкий разброс может привести к ошибочной интерпретации результатов.

Общий кальций сыворотки крови представляет собой сумму связанного Са с различными компонентами крови (бикарбонатами, лактатом, цитратами,

фосфатами – около 7%), связанного с белками крови кальция (преимущественно с альбумином – 46%) и ионизированной фракции (около 47%). У здоровых людей содержание общего кальция в крови находится в диапазоне 2,2–2,5 ммоль/л. Физиологической активностью обладает не весь кальций плазмы, а только ионизированный. Поэтому его концентрация строго поддерживается на определённом уровне рядом физиологических механизмов. Колебания в содержании ионизированной фракции в крови имеет узкий диапазон – 0,98–1,21 ммоль/л. Изменения уровня общего кальция в крови и его ионизированной фракции обычно имеют одинаковую направленность. Однако в ряде случаев уровень общего кальция в сыворотке крови не отражает истинного гомеостаза и не совпадает с изменением показателей ионизированной фракции. Имеются состояния, влияющие на связывание кальция с компонентами крови, – уремия, изменения кислотно-щелочного равновесия, гиперпаратиреоз, применение ряда медикаментов, токсических веществ и т.д.

Около 80% кальция связано с альбумином и 20% – с глобулинами. Уменьшение или увеличение содержания сывороточного альбумина на 1 г/дл от исходного значения 4 г/дл уменьшает или увеличивает уровень сывороточного кальция на 0,8 мг/дл. Увеличение или уменьшение содержания глобулинов в сыворотке на 1 г/дл увеличивает или уменьшает уровень сывороточного кальция на 0,16 мг/дл. Изменения уровня белков не оказывают влияния на содержание ионизированного кальция и не вызывают симптомов, связанных с изменениями концентрации кальция.

При нормальном уровне белков сыворотки крови 50% кальция находится в свободном (ионизированном) состоянии, 40% связано с белком и 10% комплексировано с фосфатом, цитратом, бикарбонатом и лактатом.

Процент связанного кальция (СвСа) может быть определён по эмпирической формуле: $\text{СвСа}(\%) = 0,8\text{A}(\text{г/л}) + 0,2\text{Г}(\text{г/л}) + 3$ где: А – концентрация в плазме альбумина, а Г – глобулинов.

Если уровень ионизированного кальция (УИК) измерить невозможно, для оценки содержания используют формулу:

$$\text{УИК} = \frac{6 \text{ Са мг\%} - (\text{белок гр\%} : 3)}{\text{Белок в гр\%} + 6}$$

Количество общего кальция в плазме понижается при гипоальбуминемии, но это не оказывает влияния на содержание катиона кальция. Содержание ионизированного кальция в плазме находится в обратной зависимости от рН и от концентрации фосфат-аниона: гиперфосфатемия алкалоз способствуют появлению признаков гипокальциемии, хотя уровень общего кальция при этом не меняется. Ацидоз и гипофосфатемия, наоборот, повышают содержание ионизированного кальция в плазме. Алкалоз повышает связывание с белками, т.е. снижает концентрацию ионов кальция. Вероятно, этим обусловлены звон в ушах и потеря кожной чувствительности, возникающие при синдроме гипервентиляции, которая вызывает острый респираторный алкалоз.

Уровень фосфора снижен при первичном гиперпаратиреозе и опухолевом процессе, повышен при почечной недостаточности, определение активности щелочной фосфатазы, определение паратгормона (исключение гиперпаратиреоза), измерение экскреции кальция с мочой имеет значение только в диагностике семейной (врожденной) гиперкальциемической гипокальциурии, определение уровня иммуноглобулинов (исключение парапротеинемического гемобластозы), определение тиреоидных гормонов (исключение тиреотоксикоза).

Определение минеральной плотности костей на современных остеометрах имеет важное значение в диагностике гиперминерализации и гиперкальциемий. У детей первого года жизни скорость разрушения и построения костной ткани составляет 100%, у старших детей – 10%, у взрослых – 2–3%. В результате в периоды интенсивного роста у детей и подростков скелет полностью обновляется за 1–2 года. Пик костной массы обычно достигается к 25 годам. К 40–50 годам процессы разрушения могут превышать построение. Результатом является потеря костной массы с развитием остеопении или остеопороза. Установлено, что недостаточное потребление Са в детском и подростковом возрасте приводит к уменьшению пиковой массы костей на 5–10%, что увеличивает с возрастом частоту перелома шейки бедра на 50%.

Детерминантой пиковой костной массы у взрослых является масса тела. Жировая ткань также влияет на плотность костной ткани, повышая абсорбцию кальция и увеличивая костную массу. Исследования демонстрируют корреляции между плотностью кости и массой жировой (но не мышечной) ткани.

Эстрогены играют важную роль в регуляции костной резорбции. Накапливаясь в жировой ткани, они ингибируют резорбцию костной ткани путём подавления активности остеокласт, тем самым сохраняя костную массу.

Толщина мягких тканей, окружающих кость, содержание жира в костном мозге, особенно в случае выраженного ожирения, сочетаются с повышением минеральной плотности костной ткани, что приводит к увеличению хрупкости костного матрикса у взрослых. На рис. 4 представлена остеоденситометрия больной А с отложением солей в мягкие ткани в большом количестве.

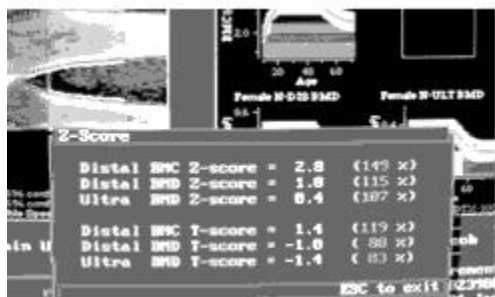


Рис. 4. Данные остеометрии больной А с гиперминерализацией и гиперкальциемией.

Больная А. (возраст – 43 г., менструации +) в течение нескольких лет необоснованно получала комплексные препараты кальция. Содержание общего кальция в сыворотке крови – 2,9 ммоль/л. (норма Ca – 8,5–10,5 мг/дл или 2,25–2,5 ммоль/л). В мягких тканях отложения солей в большом количестве (+++).

Глава VII. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Диализ при низком содержании кальция в диализате или без него может вызвать немедленное снижение концентрации кальция в крови до того, как другие препараты начнут действовать. Диализ – это неотложное лечение, он уменьшает гиперкальциемию.

Большинство больных с тяжёлой гиперкальциемией требуют комбинированного лечения с применением многочисленных лекарственных средств. Все больные с гиперкальциемией обезвожены и требуют регидратации путём введения физиологического раствора в качестве стартовой (исходной) терапии. Вслед за этим часто назначают фуросемид. Эти препараты способствуют увеличению экскреции натрия и кальция с мочой. Фуросемид предотвращает перегрузку объёмом жидкости. Лечение диуретиками и солевыми растворами требует тщательного мониторинга крови и мочи в связи с проблемами поддержания объёма жидкости и состава электролитов. Кальцитонин, бисфосфонаты, пликамицин и нитрат галлия подавляют резорбцию кости. Кальцитонин эффективно нормализует содержание сывороточного кальция у 20% больных в пределах 2–4 часов и его действие длится 2–3 дня. Сочетаемое применение глюкокортикоидов достоверно продлевает гипокальциемический эффект примерно на неделю. Глюкокортикоиды подавляют синтез и действие 1,25-дигидроксивитамина D. Однократное введение памидроната эффективно в 90% случаев в течение 48 часов, его действие продолжается 2–8 недель, он является лекарственным средством выбора в случае гуморальной гиперкальциемии малигнизации. Этидронат нормализует уровень кальция у 40% пациентов и требует повторных введений. Пликамицин эффективен в 60% случаев, действует в пределах 24 часов, и его действие продолжается вплоть до недели. Повторные вливания оказывают токсическое действие на костный мозг и печень, что ограничивает длительное применение препарата. Нитрат галлия эффективен в 75% случаев, но требует многократных 24-часовых вливаний и является нефротоксичным.

Гиперкальциемический криз вызывает тяжёлые сердечные аритмии и нарушение функции нервной системы. При экстремальных обстоятельствах ЭДТА натрия или внутривенное введение фосфата немедленно снижают уровень кальция путём образования хелатных соединений и комплексирования. Однако оба препарата опасны. ЭДТА может вызвать тяжёлую острую почечную недостаточность. Внутривенное введение фосфатов способствует развитию метастатической кальцификации, острой почечной недостаточности, сердечной аритмии и смерти от остановки сердца.

Механизм действия препаратов для лечения гиперкальциемии

<i>Препарат</i>	<i>Механизм действия</i>
Физиологический раствор	Разведение кальция в сыворотке путём увеличения объёма. Увеличение выведения мочи
Фуросемид	Нарушает реабсорбцию кальция в петле Генле и стимулирует выделение мочи
Кальцитонин	Связывается с рецепторами на остеокластах, подавляя остеокластическую активность. Основной эффект - снижение костной резорбции. Также снижает почечную реабсорбцию
Глюкокортикоиды	Снижают всасывание и реабсорбцию. В случае опухоли могут обладать туморолитическим действием и снижать продукцию ФАО* и витамина D
Бисфосфонаты	Нарушают дифференцировку остеокластов, созревание, подвижность, прикрепление, снижение костной резорбции
Пликамицин	Ингибирует синтез РНК и является цитотоксичным по отношению к остеокластам, тем самым снижая костную резорбцию
Нитрат галлия	Абсорбирует и снижает растворимость кристаллов гидроксиапатита, снижая костную резорбцию
Фосфор	Нарушает остеокластическую костную резорбцию и почечный синтез 1,25-D. Снижает всасывание Ca в кишечнике
ЭДТА	Образует хелатные связи с катионами кальция, затем выделяющиеся почками
Диализ	Прямое выведение кальция из крови

Примечание: ФАО-факторы, активирующие остеокласты.

Для достижения длительного гипокальциемического эффекта лекарственная терапия должна противодействовать одной из трёх главных причин гиперкальциемии: костной резорбции, почечной реабсорбции, всасыванию в кишечнике. Любая гиперкальциемия является результатом одной из этих трёх причин. Таким образом, при выборе препарата необходимо учитывать этиологию гиперкальциемии, состояние больного, а также токсичность многих препаратов.

У большинства больных с гиперкальциемией высокой степени тяжести имеется злокачественная опухоль. Они часто истощены и жалуются на нарушение сердечно-сосудистой функции, как правило, обезвожены. Госпитализируйте пациента в отделение интенсивной терапии. Назначьте ЭКГ и рентгенографию

грудной клетки, лабораторные анализы по определению содержания Na^+ , K^+ , Cl^- , CO_2 , азота мочевины, Ct , Ca^{2+} , PO_4 , Mg^{2+} , альбумина. Поставьте систему для центрального внутривенного введения и определения объёма жидкости. Введите физиологический раствор 500-1000 мл/час в зависимости от состояния объёма жидкости. Введите кальцитонин лосося 1 МЕ внутривенно и осмотрите место введения через 15–20 минут. Если нет волдыря или значительной эритемы, то вводится 8 МЕ/кг кальцитонина лосося в/м (эффективен в течение 2–4 часов). Повторять внутримышечное введение кальцитонина через каждые 6 часов. Необходимо обеспечить консультацию опытного онколога.

Список рекомендуемой литературы:

1. *Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Климов А.И.* Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции //Морфология: научно-теоретический медицинский журнал. 2005. Том 127, № 5. – С.19–28.
2. *Бабенко О.А. и соавт.* Структура, химический состав и механические свойства костной ткани под влиянием природных цеолитов и фтора. //Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 4, – С.10–17.
3. *Базарный В.В.* Лабораторная диагностика нарушений обмена кальция. //Журн. Вестник ОКБ № 1. – Екатеринбург, 2001. – Выпуск 3, № 3. – С.36–38.
4. *Боева А.А. Королёва А.А.* Влияние статинов на костный метаболизм. // «Медицинские новости». 2009. № 11. – С. 7–9.
5. *Бышевский А.Ш., Терсенов О.А.* Биохимия для врача. – Екатеринбург: Издательско-полиграфическое предприятие «Уральский рабочий», 1994. – 384 с.
6. *Вишневская Т.Ю., Макарова Т.Ю., Горелова Ж.Ю.* Организация питания и физическое развитие детей школьного возраста с повышенным уровнем минерализации костной ткани. //Вопросы современной педиатрии. 2007. Т.6. С.104–108.
7. *Вихерт А.М. Седов К.Р., Соколова Р.И.* Кальциноз артерий. – М.: Медицина, 1970.
8. *Вологжанин Д.А., Хорошилов И.Е., Струков Е.Ю.* Справочные материалы по оценке статуса питания. – СПб., 2009.
9. *Гринштейн Б., Гринштейн А.* Наглядная биохимия. – М.: «Медицина», 2000. – С.68–69.
10. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. – Москва, 2006.
11. *Дьячук Г.И.* Возможные пути регуляции кальциевого обмена.// Журн. «Физиология»,1991.
12. *Джонсон Б.* Паранеопластические эндокринные синдромы. – 2002.
13. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патопфизиология, т.1. Общая патопфизиология. Изд-е 2-е – СПб.: Элби, 2001. – 624 с.
14. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патологии, т.2. Основы патохимии. Изд-е 2-е. –СПб.: Элби, 2000 – 688 с.
15. *Калужная М.А.* Нарушения кальциевого обмена и способы коррекции. – М., 2004.
16. *Кривцов Н.И. и др.* Теория и средства апитерапии. –М., 2007.
17. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека: В 2-х т. Т.1. Пер с англ.: –М.: Мир,1993. – 384 с.
18. *Николаев А.Я.* Биологическая химия. Учеб. для мед. вузов – М.: Высшая школа, 1989. – 495 с.

19. Отравления в детском возрасте: Под ред. И.В. Марковой, А.М. Абезгауза. – Л-д: Медицина, 1971.
20. Папаян А.В., Наумова В.И. Регуляция кальциево-фосфорно-магниевого гомеостаза в кн. «Почечная недостаточность у детей». – 2006.
21. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. Пособие для врачей. – СПб., 1996.
22. Спиричев В.Б. Биохимические механизмы гипервитаминоза D. Автореф. Дисс. д-ра мед. наук. – М., 1977.
23. Стенникова О.В. Клинико-лабораторная характеристика и профилактика нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего и дошкольного возраста. Автор. Дисс. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2005.
24. Струков В.И., Рустемова Л.А. Гиперкальциемия и гиперкальциурия как одна из причин поражения почек у детей. В кн.: «Нефрология детского возраста». – Алма-Ата, 1975.
25. Струков В.И., Барлыбаева Н.А. Классификация гипервитаминоза D у детей. //Ж. «Педиатрия». 1976. № 10. С. 67.
26. Струков В.И. Гипервитаминоз D у детей Казахстана. – М.: Наука, 1978. – С. 178.
27. Струков В.И., Барлыбаева Н.А. Специфическая профилактика рахита и побочное действие витамина D. – Издат. «Казахстан», 1984. – С. 136.
28. Струков В.И. Актуальные проблемы классификации рахита // Педиатрия. 1988. № 4. – С. 74–78.
29. Струков В.И. Первичный остеопороз. – Пенза: Издат. РОСТРА, 2007. – С. 167.
30. Струков В.И. и соавт. Актуальные проблемы остеопороза. – Пенза: Издат. РОСТРА, 2009. – С.342.
31. В.И. Струков и соавт. Нарушение кальциевого обмена. Часть I. Гиперкальциемические состояния. – Пенза: Издат. РОСТРА, 2010. – С. 67.
32. Чумакова О.В., Картамышева Н.Н., Кузнецова Г.В., Селиванова Е.А. Некоторые аспекты регуляции фосфорно-кальциевого обмена: роль почек (обзор литературы). – НИИ педиатрии. Научный Центр здоровья детей РАМН г. Москва.
33. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани// Consilium medicum. 2003. № 5(6).

