

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей.— М., 1996.— 176 с.
2. Коровина Н.А. и др. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей.— М., 2002.— 40 с.
3. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей.— М., 1999.— 36 с.
4. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Учебное пособие.— М., 2004.— 96 с.
5. H.-J. Mansfeld, H. Höhre, R. Reppes, U. Dethlefsen. // MMW.— 1998.— Vol. 140, № 3.— P. 26—30.

© Коллектив авторов, 2006

Н.А. Коровина, Т.М. Творогова, Л.П. Гаврюшова, А.С. Воробьева

КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПЕНИИ У ПОДРОСТКОВ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Костная ткань — динамичная система, в которой в течение жизни постоянно происходят циклы ремоделирования (старение, разрушение и образование новой кости). В детском возрасте кость подвергается наиболее интенсивному ремоделированию. Особенно выражены процессы роста, гистологического созревания и минерализации в раннем возрасте, препубертатном и пубертатном периодах. Указанные процессы создают для кости особое положение, когда она становится сверхчувствительной к любым неблагоприятным воздействиям [1].

В настоящее время достаточно хорошо изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. При этом выделяют генетические, гормональные, ятрогенные, внешнесредовые (особенности питания, стиль жизни, двигательная активность) факторы риска [2]. Решающее значение имеет обеспеченность организма кальцием — одним из основных биологически активных минералов костной ткани. Именно кальций участвует в минерализации и формировании скелета. Этим определяется его значение в профилактике снижения минеральной плотности костной ткани, т. е. остеопенического синдрома у детей и подростков.

Источником кальция у детей и подростков являются продукты питания. Оптимальное поступление кальция с пищей до и во время пубертата способствует его накоплению в скелете и росту костей. Современное качество питания определяет недостаточное обеспечение растущего организма кальцием. По данным американских исследователей, только 25% мальчиков и 10% девочек ежедневно употребляют достаточное количество кальция [3, 4]. В России у детей и подростков суточное потребление кальция явно недостаточное. При этом у половины из них оно составляет около 50% от возрастной нормы [2].

Восполнение дефицита кальция рекомендуется осуществлять сбалансированным во всех отношениях питанием (по кальцию и другим минералам, белку, витаминам, микроэлементам), а также за счет назначения препаратов, содержащих кальций. Для профилактики и коррекции дефицита кальция рекомендуются различные препараты, содержащие соли кальция.

В то же время нет ясности в ответе на вопрос о влиянии кальцийсодержащих препаратов на целостность цитомембран, риск развития метаболических нарушений, формирование оксалурии и/или кристаллурии, возможность отложения кальция в мягких тканях и образования конкрементов. В литературе имеются единичные работы, касающиеся наблюдений у взрослого населения. В исследованиях с использованием 1500—2500 мг кальция у взрослых людей не отмечено образования камней в почках и отложения кальция в других органах и тканях [5]. Более того, показано, что высокое потребление кальция с пищей предотвращает образование камней в почках [6]. Низкое потребление кальция с пищей (меньше 680 мг) является фактором риска образования камней в почках у мужчин и женщин [7, 8]. Прием добавок кальция (500 мг в сутки и более) не ассоциируется с риском камнеобразования [7, 9]. Подобных данных у детей и подростков нам встретить не удалось. Имеются лишь указания о возможности нарастания частоты мочекаменной болезни в детском возрасте [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния кальция карбоната в комбинации с витамином D₃ (холекальциферолом) на баланс кальция, риск развития метаболических нарушений, формирование оксалурии и/или кристаллурии у подростков.

Методом случайной выборки проведено открытое исследование 42 подростков в возрасте от 11 до 15 лет, госпитализированных в соматическое отделение Тушинской детской городской больницы по поводу синдрома вегетативной дистонии (28), артериальной гипертензии (эссенциальной) (7), реактивного артрита (4), бронхиальной астмы (внеприступный период) (3).

Среди обследованных подростков преобладали лица мужского пола (соотношение 3,5:1).

Обследование включало:

1) выявление факторов риска остеопенического синдрома, клинических признаков дефицита кальция; 2) оценка суточного потребления кальция (расчет по таблицам на основании количества кальция в продуктах питания, потребляемых в домашних условиях в течение 3 дней);

3) исследование биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена (по концентрации кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови; кальция — в суточной моче, по отношению содержания кальция в утренней порции мочи к креатинину в этой же порции мочи);

4) тест на кальцифилаксию;

5) определение экскреции оксалатов в суточной моче;

6) оценка кристаллурии и антикристаллообразующей способности мочи (АКОС).

При проведении исследований использовали Кальций- D_3 Никомед с апельсиновым (в 1 табл. 500 мг Ca^{++} + 200 ЕД D_3) и лимонным (в 1 табл. — 500 мг Ca^{++} + 400 ЕД D_3) вкусом. Дозу препарата рассчитывали в соответствии с суточным потреблением кальция с пищей и его возрастной суточной потребностью (для лиц 11—18 лет — 1300—1500 мг по рекомендациям МЗ РФ, 1999). Продолжительность приема препарата составляла 2,5—3 месяца. Препарат назначали 1—2 раза в день во время еды.

В процессе обследования у подростков выявлено наличие факторов риска остеопенического синдрома. Среди них такие внешнесредовые факторы, как избыточная масса тела у 41% подростков, низкая физическая активность у 40,5%, «скачок» роста за последний год у 24,5%, избыточная двигательная активность у 16%, курение у 4%.

Обнаружено низкое потребление кальцийсодержащих продуктов у всех 42 подростков. При этом суточное потребление кальция составляло в среднем 415 ± 80 мг/сут. Состав пищевого рациона был не-

сбалансированным по белку у 16 подростков (40%). В генеалогическом анамнезе у 13 подростков (32%) выявлены переломы костей верхних и нижних конечностей у родственников первой линии родства. Хроническая соматическая патология (бронхиальная астма), как фактор риска остеопении, отмечалась у 3 подростков (0,9%).

Анализ полученных данных показал, что большинство из обследуемых подростков имеют более двух факторов риска остеопении. Более того, имелись клинические признаки дефицита кальция в виде изменения ногтей (слоистость, ломкость) у 61%; множественного кариеса, изменения эмали зубов — у 15%; выпадения, ломкости волос — у 5% обследуемых.

Результаты исследования фосфорно-кальциевого обмена приведены в таблице. Исходный уровень кальция и фосфора в крови и на фоне приема препарата соответствовал возрастной норме. Отмечено повышение активности щелочной фосфатазы — фермента, косвенно отражающего активность процесса костеобразования ($p < 0,05$). Других возможных причин повышения активности фермента у наблюдаемых подростков не выявлено.

Наиболее значимые сдвиги наблюдались в содержании кальция в моче, исходная суточная экскреция которого была ниже нормы (от 0,9 до 1,4 ммоль/сут) и становилась нормальной на фоне препарата. При анализе индивидуальных показателей до назначения Кальций- D_3 Никомед достоверно низкий уровень кальция в моче обнаружен у 30 подростков (78%). При этом выявлена прямая зависимость между потреблением кальция с пищей и его экскрецией с мочой. Известно, что адаптация к дефициту кальция осуществляется путем увеличения его всасывания в кишечнике и уменьшения почечной экскреции [11]. Динамика экскреции кальция после курса приема препарата была неоднозначной, в связи с чем подростки были распределены по группам (рис. 1): 1-я группа — 11 подростков, у которых отмечалась нормальная суточная экскреция Ca с мочой как исходно, так и на фоне приема Кальций- D_3 Никомед; 2-я группа — 17 подростков, у которых исходно низкая экскреция Ca нормализовалась на фоне приема препарата; 3-я группа — 6 подростков, у которых исходно низкая экскреция Ca увеличилась в

Таблица

Показатели фосфорно-кальциевого обмена у подростков на фоне приема кальция карбоната и витамина D_3

Биохимические показатели	До приема препарата	После курса приема препарата	Норма
Са крови, ммоль/л	$2,52 \pm 0,08$	$2,44 \pm 0,05$	2,3—2,8 ($2,09 \pm 0,2$)
Фосфор крови, ммоль/л	$1,61 \pm 0,06$	$1,38 \pm 0,04$	0,7—1,6 ($1,1 \pm 0,4$)
Общая щелочная фосфатаза, ед	$416 \pm 21,0$	$346 \pm 11,0$	150—290 (210 ± 60)
Са в суточной моче, ммоль/сут	$1,21 \pm 0,2$	$2,23 \pm 0,5$	1,5—4 ($2,5 \pm 0,7$)

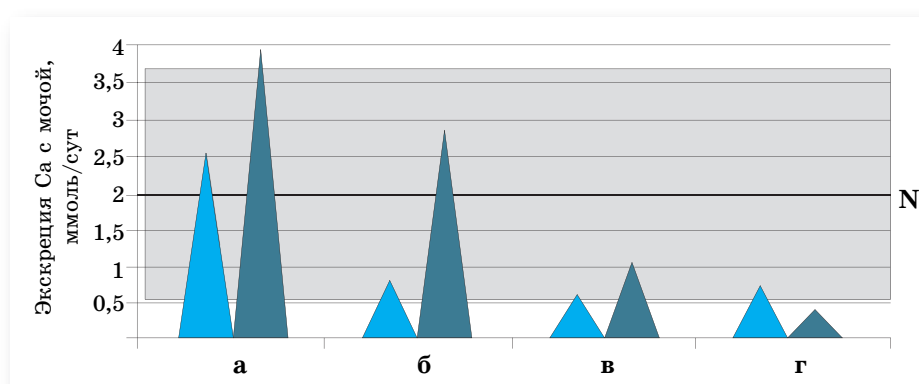


Рис. 1. Суточная экскреция Са с мочой у подростков на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед.
а — 1-я группа, б — 2-я группа, в — 3-я группа, г — 4-я группа; здесь и на рис. 2—5: 1-й столбик — до приема препарата, 2-й столбик — после курса приема препарата, N — норма.

2 раза, но не достигла нормы; 4-я группа — 8 подростков, у которых низкая экскреция Са была исходно и на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед. Таким образом, восполнение дефицита кальция привело к отчетливой положительной динамике во 2-й и 3-й группах — в целом у 23 подростков (55%). Сохраняющееся снижение экскреции кальция у подростков 3-й и 4-й группы свидетельствовало о выраженном дефиците кальция и витамина D, либо только дефиците витамина D, сопровождающегося нарушением всасывания кальция в кишечнике. Существует мнение, что определение суточной экскреции кальция используется, прежде всего, для оценки всасывания кальция в кишечнике [12].

При исследовании одного из доступных маркеров резорбции костной ткани — молярного соотношения Са и креатинина в утренней порции мочи — выявлена различная динамика этого показателя: у 22 подростков отмечалось исходно низкое значение молярного Са-креатининового индекса и отсутствие его изменения на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед;

у 12 подростков был исходно высокий индекс соотношения Са и креатинина, который на фоне приема препарата стал низким; у 8 подростков отмечался исходно высокий индекс без динамики на фоне приема препарата. Всего повышение этого показателя выявлено у 20 подростков (до 0,27—0,37) за счет увеличения экскреции кальция (рис. 2). Это были подростки с отягощенным генеалогическим анамнезом по переломам у родственников 1-й линии родства, имевшие избыточную массу тела, низкую физическую активность, самое низкое потребление кальция с пищей. У них отмечались кариес и изменение ногтей.

На фоне приема Кальций-Д₃ Никомед у 12 подростков молярное соотношение Са/креатинин нормализовалось ($0,052 \pm 0,006$), у 8 детей — имело тенденцию к нормализации ($0,3 \pm 0,08$).

Исходя из полученных результатов, свидетельствующих о наличии факторов риска, отдельных клинических признаков дефицита кальция, лабораторно подтвержденного нарушения баланса кальция,

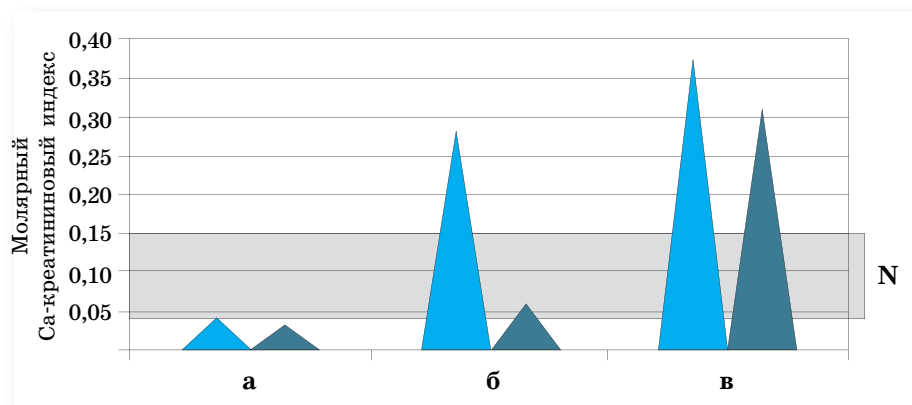


Рис. 2. Молярный Са-креатининовый индекс утренней мочи у подростков на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед.
а — подростки с исходно низким индексом и без его динамики на фоне приема препарата; б — подростки с исходно высоким индексом и его снижение на фоне приема препарата; в — подростки с исходно высоким индексом и без его динамики на фоне приема препарата.

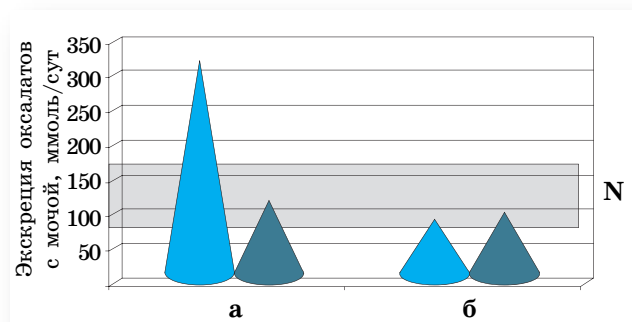


Рис. 3. Суточная экскреция оксалатов с мочой у подростков на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед. а — подростки с исходно высокой экскрецией и ее нормализацией на фоне приема препарата; б — подростки с исходно нормальной экскрецией без ее динамики на фоне приема препарата.

высокого уровня щелочной фосфатазы, повышенного молярного кальций-креатининового индекса следует полагать о наличии остеопении у обследуемых подростков, наиболее значимой у 20 из них. Выявленная остеопения характеризовалась усиленным костным метаболизмом с ускорением формирования костной ткани и активацией ее резорбции, на что указывала высокая активность щелочной фосфатазы в сочетании с повышением исследуемого молярного индекса.

Результаты динамических исследований позволяют подтвердить положение о способности Са в комплексе с витамином D тормозить повышенную резорбцию костной ткани на ранней стадии остеопенического синдрома. Полученные результаты согласуются с данными литературы о способности Са и витамина D предотвращать потерю костной массы на ранней стадии остеопении, а также в начале курса глюкокортикостероидной терапии [13].

Экскреция уратов с мочой до и после приема Кальций-Д₃ Никомед оставалась в пределах нормальных величин, составляя соответственно $3,8 \pm 0,05$ и $2,14 \pm 0,07$ ммоль/сут (норма 2—4 ммоль/сут). Однако на фоне приема препарата отмечалась тенденция к снижению уровня уратов в моче почти до ниж-

ней границы нормы. Это, вероятно, обусловлено более низким потреблением животного белка с пищей, а также защитным эффектом Са, проявляющимся блокадой предшественников мочевой кислоты.

При исследовании одной из кристаллообразующих субстанций — оксалатов кальция до начала приема Кальция-Д₃ Никомед впервые выявлена оксалурия у 15 подростков (36%). У остальных 27 — уровень оксалатов соответствовал возрастной норме. Отмечено, что после курсового приема Кальций-Д₃ Никомед исходно повышенный уровень оксалатов (305 ± 27 ммоль/сут) нормализовался, а исходно нормальный уровень экскреции оксалатов не изменился (рис. 3). Протективный эффект кальция, по-видимому, обусловлен тем, что он, связывая оксалаты в кишечнике, предотвращает их избыточную экскрецию с мочой. На подобный механизм нормализации уровня оксалатов в моче и снижения риска формирования конкрементов при достаточном потреблении кальция указывают длительные эпидемиологические исследования [14].

Исходно нормальная экскреция оксалатов с мочой на фоне приема препарата не повышалась. Это особенно важно, ибо позволяет констатировать отсутствие интенсификации процессов формирования оксалатов в организме и, соответственно, отсутствие повышения их экскреции с мочой на фоне приема комплексных препаратов кальция и витамина D с профилактической или лечебной целью.

При оценке влияния кальция на оксалатно-кальциевую кристаллурию (рис. 4) выявлено, что до приема препарата частота кристаллурии составила 19,5% (у 8 подростков) при нормальной экскреции оксалатов с мочой. По окончании курса приема препарата кристаллурия сохранялась у 4,8% (у 2). Степень выраженности кристаллурии уменьшилась с 4 до 1—2 крестов.

Известно, что опасность кристаллурии определяется не столько ее наличием, сколько соотношением с другими компонентами и свойствами мочи, в частности с АКОС.

При снижении АКОС в моче уменьшается уровень естественных стабилизаторов (АТФ, АДФ, пи-

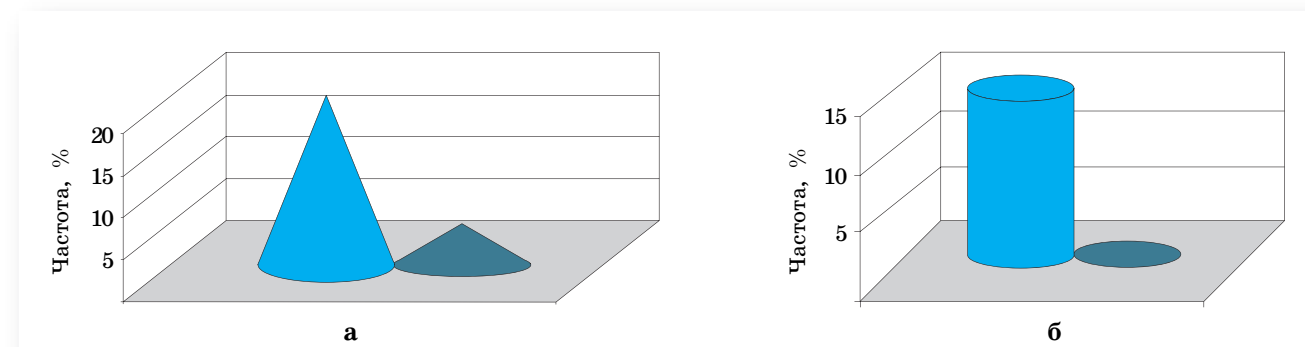


Рис. 4. Частота выявления оксалатно-кальциевой кристаллурии (а) и АКОС (б) у подростков на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед.

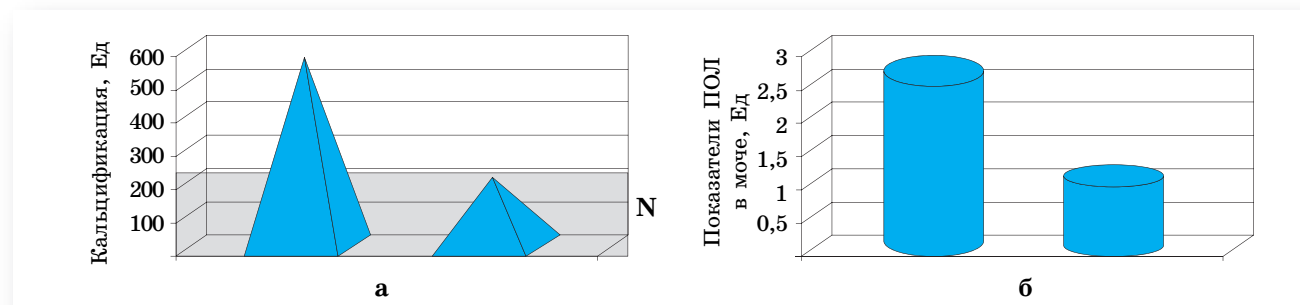


Рис. 5. Уровень кальцификации (а) и показателей ПОЛ в моче (б) у подростков на фоне приема Кальций-Д₃ Никомед.

рофосфатов и др.) и повышается уровень полярных липидов, осаждающихся кальцием [15]. Исходно частота снижения АКОС к оксалатам составляла 15% (у 6). На фоне приема препарата кальция снижения АКОС не выявлено ни у одного больного (рис. 4). Это свидетельствует о том, что кальций, применяемый в соответствии с возрастной физиологической потребностью, не нарушает целостности цитомембран.

Нестабильность клеточных мембран, нарушение их целостности приводят к изменению клеточного гомеостаза кальция с выходом его из клеток и отложением в тканях в виде кальциевых депозитов [15]. Одним из факторов нестабильности и нарушения целостности цитомембран является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ выявлена у 35% наблюдаемых нами подростков (рис. 5). Ее причинами явились основное заболевание, хронические очаги инфекции в носоглотке. При этом нарушался клеточный гомеостаз кальция, о чем свидетельствовало наличие положительного теста на кальцифилаксию у 36% обследуемых (рис. 5).

На фоне терапии основного заболевания, санации хронических очагов инфекции в носоглотке активность процессов ПОЛ снизилась почти в 2 раза, что способствовало стабилизации цитомембран и восстановлению нарушенного клеточного гомеостаза кальция. Существенное влияние на стабилизацию клеточных мембран оказало курсовое применение Кальций-Д₃ Никомед, на фоне которого нормализовалась исходно повышенная экскреция оксалатов, умеренно понизилась экскреция уратов. Совокупность указанных факторов привела к восстановлению клеточного гомеостаза кальция и нормализации теста на кальцифилаксию.

Следует отметить, что на фоне комплексного лечения, включая Кальций-Д₃ Никомед, не выявлено ни одного случая появления или повышения уровня кальцифилаксии.

Исходя из изложенного следует, что включение препаратов кальция в комплексную терапию способствует стабилизации цитомембран и восстановлению

нарушенного внутриклеточного гомеостаза кальция, тем самым профилируя образование кальциевых депозитов в органах и тканях у подростков с соматической патологией.

В результате проведенного нами открытого исследования методом слепой выборки у 42 подростков выявлено наличие остеопении. Это подтверждает положение о том, что истоки остеопороза лежат в подростковом возрасте. При этом у каждого из обследуемых имелось более 2 факторов риска.

Врачебная тактика в отношении подростков не может быть выжидательной. К ним должны применяться комплексные мероприятия по воздействию на различные факторы риска, включая коррекцию пищевого рациона, отказ от вредных привычек, нормализацию двигательной активности, контроль за массой тела.

Особое внимание следует уделять назначению препаратов кальция в дозе 500—1000 мг элементарного кальция и витамина Д₃ в дозе 400—800 МЕ в зависимости от суточного потребления кальция с пищей. При отсутствии гиперкальциемии указанные препараты могут назначаться на неопределенно длительный срок.

Комбинированный препарат Кальций-Д₃ Никомед оказывает нормализующее действие на кальциевый гомеостаз, включая клеточный, а также способствует улучшению состояния костного метаболизма.

Комбинация препаратов кальция и витамина Д₃ не вызывает повышения основных кристаллообразующих субстанций — оксалатов и уратов. При исходной гипероксалурии препарат нормализует оксалатно-кальциевый обмен, что проявляется положительной динамикой суточной экскреции оксалатов с мочой и выраженным снижением частоты оксалатно-кальциевой кристаллурии.

Использование биохимических маркеров костного ремоделирования позволяет оценить состояние метаболизма костной ткани, выявлять потери костной массы, влекущие за собой развитие остеопенического синдрома у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2006, приложение № 14.

Литература

1. Руденко Э.В. Остеопороз, диагностика, лечение, профилактика.— Минск, 2001.— 153 с.
2. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В., Богатырева А.О. Проблемы подросткового возраста.— М., 2003.— С. 291— 321.
3. Saggese G., Baroncelli G.I., Birtelloni S. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.— 2001.— Vol. 14, № 7.— P. 833 - 859.
4. Van der Sluis I.M., de Muinck Keizer-Schrama S.M. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001.— Vol. 14, № 7.— P. 817—832.
5. Compston J.E. // Clin. Endocrinology. — 1995. — Vol. 43.— P. 393 — 405.
6. Determinants of bone mineral density in middle aged men: a population-based study // Ibid. — 2000.— Vol. 11, № 8.— P. 702 — 708.
7. Unbalanced diet to lower serum cholesterol level is a risk factor for postmenopausal osteoporosis and distal forearm fracture // Osteoporos. Int.— 2001.— Vol. 12, № 4.— P. 702 — 708.
8. Diet, smoking and anthropometric indices and postmenopausal bone fractures: a prospective study // Int. J. Epidemiol. — 2000.— Vol. 29, № 1. — P. 85 — 92.
9. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women // JAMA. — 2002.— Vol. 287, № 1. — P. 47— 54.
10. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. // Consilium-medicum.— Приложение «Урология».— 2003.— С.18—22.
11. Рожинская Л.Я. Руководство по остеопорозу. — М., 2003.— С. 262 — 283.
12. Ермакова И.П., Пронченко И.А. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1.— С. 24 — 26.
13. Ringe J.D. // Kanger. — 2002.— Vol. 30.— P. 127—135.
14. Nishiura J.L., Martini L.A., Andriolo A. et al. // Proceedinds of the 8th European Symposium on Urolithiasis. – Editoriale Bios, Parma, 1999. — P. 511 — 512.
15. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. — М., 2002.— С. 64 — 73.