

МИНЕРАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ, ПЛОДА, РЕБЕНКА

Д.Е. ШИЛИН¹, В.Б. СПИРИЧЕВ²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет,

²ГУ НИИ питания РАМН

В последнее десятилетие возрос интерес к проблеме остеопороза в педиатрии [6], поскольку именно в детстве закладывается та прочность скелета, а в пубертате эффективно накапливается такая пиковая костная масса, от которых впоследствии во многом зависит предрасположенность к переломам на протяжении всей будущей жизни. В настоящем обзоре суммированы современные представления о нормальной физиологии обмена кальция и витамина D, а также о специфических особенностях минерального обмена костной ткани в возрастном аспекте (беременная → плод → новорождённый → ребёнок → подросток).



1. Регуляция обмена кальция и фосфора, новые данные о роли витамина D

Среди факторов, оказывающих решающее влияние на процессы остеогенеза, рост и формирование здорового скелета, достижение им оптимальной, генетически детерминированной пиковой массы, главенствующая роль принадлежит правильному питанию [8, 9] и, прежде всего, надежному обеспечению растущего организма всеми минеральными веществами и незаменимыми витаминами.

1. При обсуждении конкретной роли различных микронутриентов, их взаимодействия и взаимосвязи в процессах остеогенеза первостепенную роль отводят кальцию (Ca).

При появлении на свет в теле новорождённого общее количество Ca составляет всего около 25 г [13, 22, 32, 33], но по мере созревания скелета эта величина возрастает до 1,3—1,5 кг. В период бурного роста, когда подростки наращивают более трети общей «взрослой» массы костей, предъявляются наиболее жёсткие требования к полному обеспечению кальцием растущего организма [15, 16, 34].

Концентрация общего (свободного и связанного) Ca, а также его свободной фракции — ионизированного Ca в плазме крови здорового ребёнка находится в достаточно узком диапазоне (2,2—2,6 ммоль/л и 1,0—1,2 ммоль/л соответственно).

Жёсткое поддержание концентрации Ca в указанных пределах имеет исключительно важное значение [8]. Снижение уровня ионизированного Ca ниже 0,6—0,7 ммоль/л ведёт к нарушениям минерализации костей, снижению и утрате мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и тетаническим судорогам, в то время как гиперкальциемия оказывает повреждающее действие на многие ферментные системы и клеточные функции, вызывает нарушения сердечной деятельности, кальциноз почек, сердца, аорты, коронарных сосудов, базальных ганглиев головного мозга и других тканей с необратимым расстройством их функций.

Процесс роста и формирования скелета сводится не к простому увеличению массы костной ткани и степени ее минерализации [9]. Скелет, как и любой другой орган или ткань, находится в состоянии постоянного самообновления, ремоделирования, являющегося результатом двух одновременно идущих процессов: резорбции, рассасывания уже существующей кости, осуществляемой остеокластами, и ее образования, моделирования остеобластами. В результате этих процессов в период интенсивного роста у детей и подростков состав скелета полностью обновляется за 1—2 года.

Единство процессов резорбции и формирования кости при доминировании последнего обеспечивает точное воспроизведение тонкой и специфической внутренней архитектуры костей при увеличении их размеров в процессе роста. И, наконец, резорбция ранее образованных участков кости играет важную роль не только в обновлении скелета, но и в поддержании гомеостаза Ca в организме. Резорбция усиливается всякий раз, когда уровень Ca в крови по той или иной причине обнаруживает тенденцию к снижению. Освобождаемый из подвергающихся рассасыванию участков кости Ca

поступает в кровоток, восполняя его временно возникший дефицит, что позволяет скелету выполнять, когда необходимо, функцию депо этого элемента.

В силу этих особенностей обмена Ca потребность как у растущего, так и закончившего рост организма в Ca намного превышает среднесуточную величину его абсолютного прироста, отложения в скелете, или ретенции [2].

Обмен этого минерала в организме складывается из нескольких мощных и разнонаправленных потоков:

- всасывание в тонком кишечнике и поступление в кровоток;

- перенос кровью и отложение в скелете (минерализация);
- освобождение, мобилизация из кости в кровоток;
- поступление в мягкие ткани (нервная, мышечная и др.) и выход из них в кровоток;

- секреция из крови в просвет кишечника и удаление с экскрементами (основной путь выведения Ca из организма);

- фильтрация в почечных клубочках с мочой и обратная реабсорбция в канальцах (с мочой выделяется не более 20—30% Ca, выводимого из организма).

Обмен Ca в организме находится под жёстким регулирующим контролем сложной, многоуровневой гормональной системы. Главные регуляторы обмена Ca и фосфора — паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D-гормон (кальцитриол — 1,25-дигидрокси-витамин D₃) и кальцитонин. Мишени этих гормонов — костная ткань, почки и тонкая кишка. В поддержании минерального гомеостаза активное участие принимают также ПТГ-подобные пептиды (ПТГрП), цитокины (интерлейкины-1, -2, -6; трансформирующие факторы роста α и Я; факторы некроза опухоли α и Я, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста (ИФР) 1 и 2 типа, ИФР-связывающие белки, гормон роста, половые гормоны, инсулин, пролактин и ряд других [1].

Именно благодаря чёткому взаимодействию этих регуляторов в организме поддерживаются постоянство уровня (гомеостаз) минерала в плазме и обеспечение организма нужным его количеством при возможных колебаниях поступления с пищей и изменениях физиологической потребности.

Основная функция ПТГ — поддержание гомеостаза Ca в крови. ПТГ быстро (в течение 30—60 мин) усиливает поступление минерала в кровоток параллельно тремя путями: непосредственно стимулируя резорбцию костной ткани, снижая его экскрецию с мочой (путём прямой активации реабсорбции в дистальных канальцах нефрона) и опосредованно способствуя всасыванию элемента в тонкой кишке (за счёт активации синтеза кальцитриола из 25(OH)D₃ на уровне проксимальных канальцев). На уровень фосфата в крови ПТГ оказывает обратный эффект: подавляя канальцевую реабсорбцию, увеличивает его экскрецию с мочой и тем самым снижает связывание Ca в циркуляции [1].

Витамин D. Это собирательное понятие, объединяющее группу жирорастворимых веществ (табл. 1). Гормональной активностью обладает, о чём указывалось выше, только его дважды гидроксированная форма — продукт эндогенного превращения витамина D₃ (холекальциферола), который имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже

под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка). Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например, в молоко, фруктовые соки, маргарин. Напротив, витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм только с растительными продуктами питания (хлеб, молоко), причём весьма немного.

Таблица 1

**Синтез витамина D,
его источники и номенклатура названий**

животного происхождения	растительного происхождения
7-дегидрохолестерин (предшественник)	эргостерол (предшественник)
холекальциферол (витамин D ₃)	эргокальциферол (витамин D ₂)
кальцидиол (25-гидрокси-витамин D ₃)	эркальцидиол (25-гидрокси-витамин D ₂)
кальцитриол (1,25-дигидрокси-витамин D ₃)	эркальцитриол (1,25-дигидрокси-витамин D ₂)

Эндогенное образование витамина D₃ — достаточно сложный процесс, состоящий из нескольких стадий [7]:

- биосинтез сквелена и холестерина;
- превращение холестерина в провитамин D₃ — 7-дегидрохолестерин;
- образование провитамина D₃ в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света фотохимической реакции;
- термическая трансформация провитамина D₃ в витамин D₃.

Затем эндогенный витамин D₃ (и его метаболиты) из кожи и (или) поступивший с пищей витамин D₃ с помощью

D-связывающего белка, выполняющего транспортную функцию, поступает на последующие этапы в печень, почки, где происходит синтез гормона кальцитриола.

При достаточной и регулярной инсоляции потребность человека в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом его в коже. Вот почему витамин D₃ называют «солнечным витамином». Именно фотохимические стадии во многих аспектах являются определяющими и лимитирующими в деятельности D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случаях дефицита эндогенного витамина. Активность фотохимических стадий синтеза витамина D₃ находится в прямой зависимости от интенсивности, а также спектрального состава УФ-облучения и в обратной — от степени пигментации (загара) кожи. Наличие пигмента при сформированном загаре существенно увеличивает время достижения максимума накопления провитамина D₃ в коже, вместо 15 минут — 3 часа. Летний загар и зимняя депигментация людей в северных широтах позволяют регулировать интенсивность образования витамина D₃ в коже [7].

Известно, что спектральный состав солнечного света зависит от географической широты и изменяется циклично в соответствии с сезонами года. Это явление связано с тем, что вращение Земли меняет угол и толщину атмосферного слоя, через который проходит солнечный луч. В связи с этим существенно изменяется спектр солнечного излучения, в частности, по содержанию УФ-лучей типа В, которые необходимы для синтеза витамина D₃ [7].

Для средних широт в период весна — лето характерно появление и увеличение УФВ-составляющей в солнечном спектре, а в период осень — зима происходит ее снижение и последующее исчезновение в солнечном свете. Данные

Таблица 2

Роль различных нутриентов в нормальном формировании и развитии скелета

Нутриент	Эффекты на кость, минеральный обмен и др.	Механизм реализации эффектов
Витамин С		а) катализатор гидроксилирования пролина в молекуле коллагена в оксипролин; б) активация 25-гидроксилирования витамина D ₃ в печени;
Витамин В₂	синтез и созревание коллагена	в) активация 1α-гидроксилирования 25-ОН-витамина D ₃ в почках в форме флавинадениндинуклеотида входит в состав монооксигеназ, катализирующих синтез транспортной и гормональных форм витамина D ₃ :
Витамин В₆		а) 25-гидроксилирования витамина D ₃ в печени; б) 24-гидроксилирования 25-ОН-витамина D ₃ в почках в форме пиридоксальфосфата, вместе с ионом меди входит в состав лизилоксидазы, отвечающей за образование поперечных «сшивок» между белковыми цепями коллагена
Витамин К	1) повышение связывания кальция с белками; 2) влияние на скорость резорбции скелета	а) γ-карбоксилирование глутаминовой кислоты в составе белков, что придает им способность прочно связывать кальций; — протромбина и других белковых факторов свертывания крови; — остеокальцина, приобретающего высокое специфическое сродство к иону кальция в молекуле оксипатита; б) влияние на экскрецию кальция с мочой, что определяет скорость резорбции скелета
Витамин А Фолиевая кислота	1) кишечная абсорбция кальция, фосфора, витамина D и других нутриентов; 2) поддержание и рост популяции остеобластов и остеокластов, осуществляющих образование и ремоделирование костной ткани	дифференцировка и непрерывная регенерация кишечного эпителия
Витамин В₁₂		влияние на процессы клеточной пролиферации
Витамин В₁, ниацин (витамин РР), пантотеновая кислота		обеспечение энергозависимых процессов путём активации биологического окисления
Магний	в составе минеральной основы костной ткани регулирует остеогенез, функцию остеоцитов, образование и рост кристаллов оксипатита, обмен витамина D и кальция, функцию ПТГ	ферменты, в состав каталитического центра которых входит ион магния, участвуют в обеспечении энергией, транспорте веществ через клеточные оболочки, синтезе белков и нуклеиновых кислот
Цинк	влияние на рецепцию кальцитриола в клетках	комплексы цинка с цистеином, образующие изгибы белковой цепочки («цинковые пальцы»), определяют структуру ядерных рецепторов кальцитриола — 1,25(OH) ₂ D ₃
Медь	синтез и созревание коллагена	кофактор витамин В ₆ -зависимой лизилоксидазы (см. механизм для витамина В ₆)
Марганец	синтез протеогликанов костной и хрящевой ткани	активация гликозилтрансфераз и ксилозилтрансфераз
Кремний	синтез и созревание коллагена	активация пролилгидроксилазы, играющей важную роль в образовании костей
Бор	влияние на процессы остеогенеза	возможно влияние на обмен витамина D, кальция и эстрогенов
Фтор	обеспечение оптимальной защиты от кариеса	накопление в костях и зубах

изменения, безусловно, отражаются на синтезе витамина D₃ и активности D-гормональной системы.

Для жителей **высоких широт** характерно, что в зимнее время даже в ясные дни синтез витамина D₃ в коже практически прекращается, и только в определённое время года солнечное воздействие способно эффективно обеспечивать потребности организма в этом витамине. Интерпретируя эти данные, можно нарисовать следующую картину — солнечное излучение способно обеспечить образование витамина D₃ в коже в течение:

- всего года в зоне 34° с. ш. и ближе к экватору (таких зон в России нет);
- около 7 месяцев в году (с марта по октябрь) для жителей в зоне 40—43° с. ш. (Сочи, Владикавказ, Махачкала);
- около 6 месяцев в году (с середины марта до середины сентября) в зоне около 45° с. ш. (Краснодарский край, Крым, Владивосток);
- около 5 месяцев в году (с апреля по сентябрь) в зоне около 50° с. ш. (Волгоград, Воронеж, Саратов, Иркутск, Хабаровск, центральные регионы Украины);
- около 4 месяцев в году (с середины апреля до середины августа) в зоне около 55° с. ш. (Москва, Нижний Новгород, Казань, Новосибирск, Екатеринбург, Томск, Белоруссия, страны Прибалтики);
- около 3 месяцев и менее (с мая по июль) в зоне 60° с. ш. и севернее (Санкт-Петербург, Архангельск, Сургут, Сыктывкар, Скандинавские страны).

При этом следует учитывать, что определённое количество дней могут быть пасмурными, а также смог и пыль будут препятствием на пути солнечного света. Таким образом, основная масса жителей России испытывает (в результате проживания севернее 35° с. ш.) скорее дефицит, чем избыток гормонального солнечного воздействия, что усугубляет проблемы дефицита витамина D в питании (рахит, остеопороз), ведёт к дисбалансу гормональной и иммунной систем. Поэтому существует мнение, что в современных условиях наиболее адекватным методом компенсации сезонного D-витаминного дефицита следует рассматривать дозированную инсоляцию с помощью искусственных источников света (ламп), излучение которых по спектральным характеристикам наиболее приближено к естественному летнему солнечному свету, а также дополнительный прием физиологически адекватных доз этого витамина в сочетании с другими витаминами и минеральными веществами, необходимыми для его успешного усвоения и функционирования в организме.

Витамин D, поступающий с пищей, всасывается в тонкой кишке, для чего необходимо присутствие в пище достаточного количества жира. Нарушения секреции желчи при заболеваниях печени и желчного пузыря существенно затрудняют всасывание витамина D, что влечет за собой в конечном итоге и нарушение всасывания Ca. Недостаточное образование витамина D в коже в условиях скудной инсоляции, низкое его содержание в пище и плохое всасывание в кишечнике — вот основные причины, существенно ухудшающие обеспеченность детского организма этим витамином [8].

Рецепторы к кальцитриолу обнаружены не только в энтероцитах и костях, но и в почках, нейронах, поджелудочной железе, миоцитах поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, клетках костного мозга, иммунокомпетентных клетках, в органах репродукции. Поэтому функциональная роль витамина D-гормона не ограничивается участием в регуляции кальций-фосфорного обмена. Накоплено множество сведений о специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальцитропной активностью: а) антипролиферативном (подавление гиперпролиферации, канцерогенеза); б) дифференцирующем (на рост и развитие клеток; модуляция апоптоза); в) иммуномодулирующем (регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги).

Кальцитонин. Его эффекты, обусловленные воздействием на специфические кальцитониновые рецепторы, длятся несколько часов и противоположны эффектам ПТГ.

Он снижает концентрацию Ca в сыворотке, предотвращая гиперкальциемию, запуская следующие механизмы: а) снижение активности остеокластов с вторичным снижением резорбции Ca из костного матрикса и увеличением отложения Ca в костном матриксе (немедленный эффект), б) снижение образования новых остеокластов (продолжительный эффект — часы), в) снижение реабсорбции Ca в канальцах (увеличение экскреции) и снижение канальцевой реабсорбции P (фосфатурия). Вместе с тем кальцитонин стимулирует активность 1 α -гидроксилазы в проксимальных канальцах почек, повышая продукцию и содержание 1,25(OH)₂D₃ в плазме. Общий вклад кальцитонина в гомеостаз кальция невелик по сравнению с ролью ПТГ и кальцитриола. Об этом свидетельствует тот факт, что даже после полного удаления щитовидной железы и при отсутствии следов кальцитонина в крови у больных не отмечается серьёзных изменений концентрации кальция в плазме [1].

Наряду с Ca и витамином D важное значение для нормального развития и формирования скелета, его архитектуры имеют другие витамины (C, B₂, B₆, K и пр.) и минеральные вещества (магний, цинк, медь, марганец, кремний, бор, фтор — табл. 2).

2. Оптимальное потребление кальция и фосфора в различные периоды жизни

В связи с повышенной потребностью в Ca для формирования скелета в период усиленного роста рекомендуемая норма его потребления для детей первых лет жизни согласно действующим в Российской Федерации нормам [5] установлена на том же уровне, что и для взрослого человека: 800 мг/сут. Для детей более старшего возраста и подростков нормы еще выше и составляют в 4—6 лет 900 мг, 7—10 лет — 1100 мг и 11—17 лет — 1200 мг. Важно отметить, что в последнем десятилетии рекомендации ведущих зарубежных экспертов [11, 19, 29] по оптимальному потреблению Ca в детском и подростковом возрасте устанавливают аналогично высокие нормы (табл. 3).

Таблица 3

Оптимальное потребление кальция в мг в различные периоды жизни человека (США)

Возраст	1994* «оптимальное» потребление («optimal» intake)	1997** адекватное потребление («adequate» intake)
до 6 мес.	400	210
с 6 мес. до 1 года	600	270
с 1 до 3 лет	800	500
с 4 до 8 лет	800 (4—5 лет) 800—1200 (6—8 лет)	800
с 9 до 18 лет	800—1200 (9—10 лет) 1200—1500 (11—18 лет)	1300

* National Institutes of Health Consensus Conference. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. JAMA, 1994; 272: 1942—1948 [29].

** Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997 [19].

Наилучшим пищевым источником Ca являются молоко и молочные продукты: кефир, ацидофилин, йогурты, сыр, творог. Содержание в них Ca достигает 100—150 мг в 100 г. Тем не менее, для того чтобы получить необходимые 800 или тем более 1200 мг Ca за счет этих продуктов, надо выпивать 0,65—1,0 литра молока или съедать 650—800 г творога в день. Другим богатым источником Ca являются бобы, содержание в которых этого элемента также составляет 100—150 мг в 100 г. Однако бобы не относятся к продуктам, часто употребляемым в пищу жителями России.

Содержание Ca в хлебе, крупах, мясе, рыбе и овощах невелико (1050 мг/100 г) и не может удовлетворить потребность растущего организма в этом элементе при обычном уровне их потребления (табл. 4). Вследствие этого поступление Ca с пищей часто оказывается недостаточным, и единственным надёжным способом восполнения этого недостатка является дополнительный приём препаратов этого макроэлемента или,

Таблица 4
Пищевые источники кальция

Продукты	Содержание Са, мг/100 г	Количество продукта, содержащее 800—1200 мг Са
Сыры:		
— твердые	900—1000	90—120 г
— мягкие	750	100—160 г
— плавленые	450—750	100—260 г
Молоко, кисломолочные продукты	120	650—1000 г
Творог	120—150	650—800 г
Хлеб	20—40	2,0—6,0 кг
Рыба	20—50	1,5—6,0 кг
Мясо, птица	10—20	4,0—12,0 кг
Картофель	10	8,0—12,0 кг
Овощи, ягоды, фрукты	20—50	1,5—6,0 кг
Фасоль, горох	100—150	0,5—1,2 кг
Соя	300	250—350 г

Таблица 5
Содержание 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови [27]

Степень обеспеченности витамином D	Концентрация 25-ОН-витамина D ₃ в сыворотке	
	нМоль/л	мкг/л
Норма	> 100	> 40
Гиповитаминоз D	< 100	< 40
Недостаточность витамина D	< 50	< 20
Дефицит витамина D	< 25	< 10

что более физиологично, регулярное включение в рацион обогащённых Са продуктов питания [8, 9].

Поступление фосфора практически полностью удовлетворяет потребности человека при любом характере питания и не нуждается в специальной дотации. Напротив, при некоторых вариантах патологии костного обмена (например, почечной остеодистрофии) пищевые продукты, богатые фосфором, подлежат ограничению в рационе.

3. Суточная потребность в витамине D у детей и подростков

В РФ действующие в настоящее время рекомендации устанавливают норму потребления витамина D для детей первых трех лет жизни на уровне 400 международных единиц (МЕ), или 10 мкг в сутки, для детей старшего возраста и взрослых эта норма гораздо ниже: 100 МЕ, или 2,5 мкг в сутки [5]. В США и Канаде рекомендуемая норма потребления витамина D для детей всех возрастов и взрослых до 50 лет установлена с 1997 г. на одном и том же уровне — 200 МЕ, или 5 мкг в сутки [19], в то время как в последнем издании (2005 г.) популярного американского руководства Goodman & Gilman's приводятся стандарты, вдвое более высокие: 300 МЕ в первом полугодии, а со второго и до 25 лет 400 МЕ/10 мкг в сутки независимо от пола [17].

Наиболее точным и специфическим показателем обеспеченности детского организма витамином D является уровень в крови его основной циркулирующей (транспортной) формы, образующейся в печени, 25-гидроксивитамина D₃ (25(ОН)D₃), определяемого методом радиоконкурентного связывания. В норме концентрация этого метаболита у здоровых лиц превышает 40 мкг/л, а градации его снижения имеют разную количественную и терминологическую дефицицию (табл. 5).

4. Минеральный обмен в костной ткани у беременной, плода, ребёнка и подростка

В клинической практике для верной диагностики патологических состояний и контроля эффективности лечебно-профилактических мероприятий педиатру крайне важно владеть современными представлениями о специфических особенностях кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования у здорового человека, пребывающего на разных стадиях пре- и постнатального развития [33, 34].

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной

Плод полностью удовлетворяет свои потребности в кальции и фосфоре, необходимые для формирования скелета, клеточного и тканевого роста, за счёт матери. Фетоплацентарный комплекс активно поглощает Са из материнской циркуляции [22]. Для обеспечения запросов плода в Са в организме будущей матери во время беременности происходят существенные сдвиги в метаболизме этого макроэлемента, причём независимо от его потребления с пищей [31]. Содержание общего Са в сыворотке крови снижается на протяжении 1-го триместра, оставаясь низким и после этого, главным образом, за счёт падения уровня альбумина и нарастания объёма внеклеточной жидкости. При этом содержание ионизированного кальция и фосфора остаётся неизменным или слегка увеличивается. Концентрация ПТГ снижена во время 1-го триместра и несколько повышается во время 3-го. В то же время продукция ПТГ-подобного пептида (ПТГнП) возрастает в несколько раз (примерно на порядок), начиная с ранних сроков гестации и вплоть до родов, поскольку этот пептид усиленно высвобождается в циркуляцию плацентой, децидуальной оболочкой, амнионом, хорионом, пуповиной, а также парашитовидными железами самого плода. Уровень кальцитриола (25-гидрокси-витамина D₃) не претерпевает динамики, тогда как продукция кальцитриола (1,25-дигидрокси-витамина D₃) удваивается, поскольку во время беременности он вырабатывается не только почками, но и плацентой. В стимуляции его синтеза в этот период наряду с ПТГнП принимают участие пролактин, эстрогены, хорионический соматомаммоторин. В свою очередь, рост уровня кальцитриола обеспечивает последовательное ускорение обмена и повышение количества Са, абсорбируемого в тонкой кишке матери (первостепенный источник удовлетворения растущих запросов плода в Са). В ответ на ускоренное всасывание кальция в кишечнике экскреция его с мочой у беременных также возрастает (на 125%) [30]. Интенсивность костной резорбции, оцениваемой по величине экскреции биохимических маркёров этого процесса (пиридинолина, дезоксипиридинолина, аминоконцевого телопептида), в ранних сроках гестации повышается и продолжает нарастать на всём её протяжении. В то же время показатели остеосинтеза и активности остеобластов (костная фракция щелочной фосфатазы, карбокси- и аминотерминальные пропептиды коллагена I типа в сыворотке крови), напротив, снижаются в 1-м триместре и вновь повышаются к 3-му [13, 30]. За счёт ускоренного катаболизма или форсированной экскреции содержание остеокальцина во время беременности уменьшается вдвое (на 50%). Пропорционально нарастанию маркёров костного обмена повышается продукция ИФР-1, концентрация которого в сыворотке крови от момента зачатия до 3-го триместра увеличивается на две трети. В результате перестройки минерального гомеостаза женщины при доношенной беременности в кортикальных отделах скелета минеральная плотность костей (МПК) повышается (+1,8% в нижних конечностях, +2,8% в верхних), в трабекулярных — уменьшается (–3,2% в костях таза, –4,5% в позвоночнике), а суммарная остаётся неизменной [13, 30]. Таким образом, с ранних сроков гестации для того, чтобы обеспечить растущие запросы будущего ребёнка в Са, в организме беременной повышаются темпы всасывания Са, поступающего с пищей, и скорость поступления Са из материнского скелета, путём разобщения процессов костного ремоделирования (формирования/резорбции) [33].

Во время лактации кормящая мать ежедневно обеспечивает младенца кальцием в количестве от 200 до 400 мг в составе грудного молока.

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме плода

С 15 недели гестации содержание общего и ионизированного Са в сыворотке плода становится существенно выше, чем у матери, примерно на 40%. Такая относительная физиологическая гиперкальциемия плода обеспечивается за

счёт активного переноса Са против градиента концентрации через плацентарный синцитиотрофобласт различными формами ПТГпП (см. выше). Эти эффекты усиливаются влиянием кальцитриола, синтезируемого почками плода и плацентой. ПТГпП обеспечивает процесс нормального хондрогенеза. В то время как у плода его сывороточное содержание достаточно высоко, концентрация самого ПТГ остаётся относительно низкой. ПТГ не стимулирует плацентарный транспорт Са в обычных условиях, но он секретруется в ответ на гипокальцемию, тогда как секреция кальцитонина возрастает в условиях гиперкальциемии. Уровень Са в фетальной циркуляции регулируется также через его рецептор (рцСа) вплоть до рождения ребёнка, а уровень кальцитриола у плода ниже, чем у матери.

Скелет плода выполняет две главные функции: 1) в случаях ограниченного поступления Са из организма матери он служит метаболически значимым источником минерала, который извлекается с помощью ПТГ и/или ПТ-ГпП; 2) он представляет собой надёжный структурный и защитный каркас для мягких тканей плода. На протяжении беременности плод получает от матери около 35 г Са путём активного транспорта через плаценту, причём наиболее форсированно — во время 3-го триместра, когда ежедневно около 200 мг этого минерала накапливается в костях скелета ребёнка (порядка 80% от его общего запаса, формирующегося к рождению) [20—22, 30, 32].

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм у новорожденного и младенца

Уровень Са в крови из пуповины выше, чем у матери, на 0,25—0,5 ммоль/л благодаря активности кальцевой помпы плаценты. Затем в течение 6 часов после родов концентрация общего и ионизированного Са быстро снижается, достигая самого низкого уровня к концу первых суток жизни (соответственно с 3 до 2, 25 и с 1, 45 до 1,2 ммоль/л). После оперативного родоразрешения в сравнении с рождёнными через естественные родовые пути уровень Са в неонатальном периоде снижен, а ПТГ повышен. С момента рождения ребёнок становится полностью зависимым только от эндогенного ПТГ, экзогенного витамина D, пищевого Са, его почечной реабсорбции и костных запасов. В ответ на снижение общего и ионизированного Са уровень ПТГ начинает возрастать уже в первый день жизни, достигая пика к концу вторых суток, что приводит к увеличению секреции кальцитриола и медленному снижению уровня кальцитонина. На протяжении первых 2—4 недель жизни активность кишечного всасывания Са повышается (благодаря пассивному механизму, независимому от витамина D). Созревание механизма канальцевой реабсорбции Са в почках происходит к концу 2 недели жизни, а прирост содержания Са в костях продолжается в течение нескольких месяцев со скоростью 150 мг/кг массы тела (далее м.т.)/сутки. Уровень фосфора в крови новорождённых максимально высок (вследствие его низкой клубочковой фильтрации и высокой канальцевой реабсорбции). Но с третьих суток постнатальной жизни и до полутора лет концентрация фосфора, так же как и Са, имеет у доношенных младенцев тенденцию к постепенному снижению [12, 22, 25].

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм у детей и подростков

В детском (после полутора лет) и подростковом возрасте концентрации Са и магния в сыворотке крови сохраняются на относительно стабильном уровне [23]. Уровень фосфора, активность общей щелочной фосфатазы и её костной фракции у детей выше, чем у взрослых. Максимальные значения фосфора и главной (костной) изоформы щелочной фосфатазы у здоровых подростков отмечаются за 9—12 месяцев до пика пубертатного скачка роста [16]. На пике пубертата (в III стадии) они прямо коррелируют с уровнем тестостерона у мальчиков и остеокальцина у девочек. Прирост фосфора обеспечивается его повышенной канальцевой реабсорбцией, которая стимулируется благодаря комбинации эффектов усиленной секреции гормона роста, инсулиноподобного

фактора роста 1 типа и половых гормонов — главных участников ростового скачка у подростков [14, 26]. Концентрация ПТГ на фоне полового созревания колеблется весьма незначительно, в то время как уровень кальцитриола транзитивно увеличивается.

Уровни остеокальцина и карбокситерминального пропептида проколлагена 1 типа (маркёры активности остеобластов и костного формирования), которые после окончания младенчества и на протяжении всего детства относительно низки, с началом пубертата вновь временно повышаются, становясь максимальными к 12 годам у девочек и к 14 у мальчиков [26]. Как секреция в кровь, так и экскреция с мочой остеокальцина и пропептида в ночные часы выше, чем днём [35]. У низкорослых детей в сравнении со здоровыми его уровень снижен, особенно в случаях дефицита гормона роста. Уровень аминокислотного проколлагена 3 типа, отражающий рост мягких тканей и лишь в некоторой степени формирование костного скелета, суточного ритма не имеет, но повторяет динамику остеокальцина на протяжении младенчества, детства и отрочества и аналогично низок у детей с задержкой роста вследствие недостаточности гормона роста.

Маркёрами костной резорбции служат телопептиды коллагена 1 типа. Их сывороточные концентрации и мочевого экскреция начинают расти с 9 лет, остаются на максимальном уровне до 13 лет у девочек и 14 у мальчиков, а затем снижаются. Пиридинолин и его дезоксиметаболит отражают интенсивность деградации коллагеновых волокон зрелой кости, поскольку являются дериватами аминокислот (лизина и гидроксизина), граничащих с телопептидами коллагена в хряще и/или кости. Их экскреция не зависит от характера питания, имеет суточный ритм с максимальными значениями утром. В возрасте 2—10 лет она находится на самом высоком уровне, с 11 до 17 лет начинает снижаться и становится наиболее низкой у молодых взрослых [18, 28].

Гидроксипролин является менее специфичным показателем костной резорбции, поскольку он входит в состав коллагена соединительной ткани во многих других регионах тела (особенно в коже) и зависит от характера белкового питания. Его ренальная экскреция повышается в начале пубертата и достигает у девочек максимума в течение года до появления менструаций (150 мг/сутки), что совпадает с ростовым скачком [34]. Ещё один маркёр костной резорбции (активности остеокластов) — тартрат-резистентная кислая фосфатаза вырабатывается при деградации костного коллагена.

Таким образом, синхронные изменения разнообразных маркёров костного метаболизма в подростковом возрасте свидетельствуют, что динамика их продукции и экскреции носит параллельный характер (аналогично повышаются с началом пубертата и последовательно снижаются к его окончанию). Всё это указывает на самую тесную связь процессов и формирования, и резорбции костной ткани на фоне роста детей, их полового развития и созревания скелета [14]. За счёт этих тонко сопряжённых механизмов ежесуточный прирост содержания Са в скелете детей повышается до 200 мг/кг м.т. и ещё более стремительно он увеличивается у подростков на фоне полового созревания — до 320 мг/кг м.т. у девушек и до 400 у юношей, а иногда превышает 500 мг/кг м.т./сут. [2].

5. Современная стратегия профилактики дефицита кальция и витамина D у детей

Исходя из полученных в недавнем проекте сведений о крайне низком потреблении кальция с молоком детьми и подростками России в современных условиях, критически оценённых на популяционном уровне и с медицинской точки зрения, можно аргументированно обосновать необходимость массовой профилактики недостаточности Са в детском и подростковом возрасте [10]. Наиболее оптимальным было бы восстановление среди населения системы широкой и активной пропаганды представлений о пользе молока в питании детей с привлечением различных форм и участников просветительской работы наряду с обязательным долговременным мониторингом за динамикой процесса.

Дети дошкольного и младшего школьного возраста должны обеспечиваться ежедневно в семье и вне дома 2 большими (по 250 мл) стаканами молока. Подросткам-старшеклассникам и студентам плюс к этому полагается дополнительная порция (3 стакана в день).

В случаях устойчивого отказа от молока (из-за особенностей пищевых привычек в семье или по медицинским показаниям) задача обеспечения растущего ребёнка достаточным количеством минерала остаётся актуальной и должна решаться альтернативным способом — назначением на длительное время (до достижения финального роста к окончанию пубертата) фармакологических препаратов, содержащих достаточное количество элементарного Са в составе солей с высоким уровнем биологической доступности. Особо выгодно, с этой точки зрения, комбинация карбоната Са (табл. 6) с физиологическими дозами витамина D₃ [10].

Таблица 6

Содержание элементарного Са в некоторых солях и его биосвояемость (оригинальный макет)

Название соли Са	Доля элементарного Са (мг/г соли)	Биосвояемость (%)	Всасывание Са (мг/г соли)
Карбонат	400	27	108
Цитрат	210	35	74
Трифосфат	290	25	73
Лактат	190	29	55
Глицерофосфат	191	19	36
Глюконат	90	20	18
Хлорид	270	0,1	0,3
Молоко	240 мг/стакан (200 мл)	29	70

Влияние последнего на кишечное всасывание Са является безусловным, но его содержание в продуктах питания весьма ограничено, а эндогенная продукция в коже крайне мала ввиду проживания россиян в северных широтах (выше 35°) — поэтому низкая обеспеченность этим витамином D-гормоном детей и подростков в последние годы широко распространена [4].

С учётом принципиально значимого сочетания нутриентного дефицита минерала и витамина препаратом выбора является «Кальций-Д₃ Никомед». Важно и то, что по результатам фармакоэкономического анализа [3] и с позиций доказательной медицины (в рандомизированном многоцентровом клиническом испытании) [24] именно у этого препарата в 2004 г. продемонстрированы явные преимущества по признакам стоимости, предпочтения пациентов в выборе аналогов, переносимости и безопасности при длительном применении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брикман А. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых. // В кн.: Эндокринология. Под ред. Н. Лавина, пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 413—454.
- Гертнер Д. Болезни костей и нарушения минерального обмена у детей. // В кн.: Эндокринология. Под ред. Н. Лавина, пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 480—516.
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.
- Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Дёмин Н.В., Беневоленская Л.И. Частота дефицита витамина D среди подростков московской выборки. // Научно-практическая ревматология. 2005. №1. С. 85—90.
- Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Министерство здравоохранения СССР, Москва, 1991 г.
- Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей. / Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко Т.В. и др. М.: 2005. 40 с.
- Панюшин С.К. Гормонотропные свойства солнечного света и токсичность солнцезащитной косметики. // Медицинская карточка. 2004. [Доступ в Интернете URL <http://www.medka.ru.ru/archive/a041104.html>].
- Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. // Вопр. питания. 2003. № 1. С. 34—43.

- Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей. // Вопр. детской диетологии. 2003. № 1. С. 40—49.
- Шилин Д.Е. Молоко как источник кальция в питании современных детей и подростков. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006. № 2. — С.
- American Academy of Pediatrics. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. // Pediatrics. 1999. Vol. 104. № 5. P. 1152—1157.
- Bagnoli F., Bruchi S., Garosi G., Pecciarini L., Bracci R. Relationship between mode of delivery and neonatal calcium homeostasis. // Eur. J. Pediatr. 1990. Vol. 149. № 11. P. 800—803.
- Black A.J., Topping J., Durham B., Farquharson R.G., Fraser W.D. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 3. P. 557—563.
- Blumsohn A., Hannon R.A., Wrate R., Barton J., al-Dehaimi A.W., Colwell A., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. // Clin. Endocrinol. 1994. Vol. 40. No. 5. P. 663—670.
- Diamond F.B. Jr., Root A.W. Disorders of calcium metabolism in the newborn and infant. // In: Pediatric endocrinology. / Ed. By M.A. Sperling. — 2nd ed.; Saunders, Philadelphia; 2002. P. 97—110.
- Diamond F.B. Jr., Root A.W. Factors regulating the adolescent growth spurt in females. // Adolesc. Pediatr. Gynecol. 1992. Vol. 48. P. 5.
- Friedman P.A. Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover: Calcium, Phosphate, Parathyroid Hormone, Vitamin D, Calcitonin, and Other Compounds. In: Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Edition, 2005. Chapter 61, P. 1647—1678.
- Hanson D.A., Weis M.A., Bollen A.M., Maslan S.L., Singer F.R., Eyre D.R. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. // J. Bone Miner. Res. 1992. Vol. 7. No. 11. P. 1251—1258.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- Koo W.W.K., Hockman E.M. Physiologic predictors of lumbar spine bone mass in neonates. // Pediatr. Res. 2000. Vol. 48. № 4. P. 485—489.
- Kovacs C.S., Ho-Pao C.L., Hunzelman J.L., Lanske B., Fox J., Seidman J.G., Seidman C.E., Kronenberg H.M. Regulation of murine fetal-placental calcium metabolism by the calcium-sensing receptor. // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. № 12. P. 2812—2820.
- Kovacs C.S., Kronenberg H.M. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation. // Endocrine Reviews. 1997. Vol. 18. № 6. P. 832—872.
- Krabbe S. Calcium homeostasis and mineralization in puberty. // Dan. Med. Bull. 1989. Vol. 36. № 2. P. 113—24.
- Ljunggren O., Antonopoulos A.P., Lehtonen-Veromaa M., Reginster J.Y. (2004). The impact of formulation on the preference and acceptability of calcium plus vitamin D3 formulations: A randomised, open, cross-over trial. Osteoporosis International submitted. // Available via Internet [http://www.calcium-institut.ch/pdf/apotheken_literatur/fr/Calci_VA_Compliance_f.pdf].
- Loughhead J.L., Mimouni F., Tsang R.C. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. // Am. J. Dis. Child. 1988. Vol. 142. No. 5. P. 516—518.
- McKay C.P., Specker B.L., Tsang R.C., Chesney R.W. Mineral metabolism during childhood. // In: Disorders of Bone and Mineral Metabolism. / Coe F.L., Favus M.J. (eds) Raven, New York; 1992. P. 395—416.
- McKenna M.J., Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in elderly: Means to defining hypovitaminosis D. // Osteoporosis Int. — 1998. Vol. 8. Suppl. 2. P. 3—6.
- Miller P.D., Baran D.T., Bilezikian J.P., Greenspan S.L., Lindsay R., Riggs B.L., Watts N.B. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: Consensus of an expert panel. // J. Clin. Densitom. 1999. Vol. 2. No. 3. P. 323—342.
- National Institutes of Health Consensus Conference. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. // JAMA. — 1994. Vol. 272. P. 1942—1948.
- Naylor K.E., Iqbal P., Fledelius C., Fraser R.B., Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. No. 1. P. 129—137.
- Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71 (Suppl). P. 1312S.
- Rigo J., De Curtis M., Pieltain C., Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. // Clin. Perinatol. — 2000. Vol. 27. № 1. P. 147—170.
- Root A.W., Diamond F.B. Jr. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. // In: Pediatric endocrinology. / Ed. By M.A. Sperling. — 2nd ed.; Saunders, Philadelphia; 2002. P. 629—688.
- Root A.W., Diamond F.B. Jr. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1993. Vol. 22. P. 573.
- Saggese G., Baroncelli G.I., Bertelloni S., Cinquanta L., DiNero G. Twenty-four-hour osteocalcin, carboxyterminal propeptide of type I procollagen, and aminoterminal propeptide of type III procollagen rhythms in normal and growth-retarded children. // Pediatr. Res. 1994 Apr. Vol. 35. № 4. Pt. 1. P. 409—415.