

УДК 616.36-089.87:612.018

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

*Н.Г. Ломтев*

Отмечено отсутствие изменений паратиреоидного гормона, тиреокальцитонина и кальция в крови больных раком желудка до и после гастрэктомии, означающего сохранность физиологического уровня гормонов и зависимых от них механизмов гомеостаза кальция крови, на фоне существенного уменьшения костного депо кальция и установления более низкого уровня минерального баланса.

*Ключевые слова:* рак желудка; гастрэктомия; паратиреоидный гормон; тиреокальцитонин; кальций.

---

## HORMONAL REGULATION OF CALCIUM METABOLISM BEFORE AND AFTER GASTRIC SURGERY

*N.G. Lomtev*

The absence of changes of parathyroid hormone, calcitonin and calcium in blood of gastric cancer patients before and after gastrectomy means the preservation of physiological hormone levels and their depended mechanism of calcium homeostasis of blood on background of a significant decrease in bone calcium depot and the establishment of a lower level of mineral balance.

*Key words:* stomach cancer; gastrectomy; parathyroid hormone; calcitonin; calcium.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) является регулятором обмена кальция. Результатом влияния ПТГ на органы-мишени всегда является увеличение концентрации кальция во внеклеточной жидкости, вследствие усиления реабсорбции кальция в почечных канальцах, повышения активности остеокластов и деминерализации костей, увеличения абсорбции кальция в кишечнике через стимуляцию образования в почках 1,25-ОН-холекальциферола, т. е. витамина D<sub>3</sub> или кальцитриола, который и стимулирует всасывание. Первые два гормональных эффекта проявляются немедленно после воздействия ПТГ. Эффект ПТГ на абсорбцию кальция в кишечнике проявляется позднее. Кальцитриол стимулирует синтез кальцийсвязывающего белка в кишечнике, при участии которого происходит всасывание кальция. Кальцитонин (ТКТ) синтезируется С-клетками щитовидной железы, секретируется в ответ на повышение уровня ионизированного кальция во внеклеточной жидкости, способствуя его снижению, угнетая активность остеокластов и резорбцию костей. Кальций находится в крови в ионизированном состоянии и в связанной с белками форме. Ионизированный кальций физиологиче-

ски активен и играет ключевую роль в осуществлении нервно-мышечной передачи, свертывании крови, сопряжении внутриклеточных биохимических процессов с мембранной передачей регуляторных сигналов. Его концентрация составляет около половины общего кальция крови. Градиент концентрации (10:1) вне- и внутриклеточного кальция необходим для нормальной функции клеток.

Стойкое снижение массы тела у больных раком желудка после резекции и гастрэктомии сопровождается нарушениями обмена кальция и, в частности, остеопорозом [1]. В генезе остеопении определенное значение могут иметь и изменения состояния гормональной регуляции метаболизма кальция.

Цель настоящего исследования состояла в оценке секреции гормонов регуляторов кальциевого обмена в процессе хирургического лечения рака желудка.

**Материал и методы исследования.** Всего обследовано 113 больных раком желудка. Из них до операции – 40, в ранние и отдаленные до 5 и более лет сроки после гастрэктомии – 733, а также 12 практически здоровых лиц контрольной группы того же возрастного диапазона. У больных и в контрольной группе был исследован базальный

Таблица 1 – Уровень паратирина, тиреокальцитонина и кальция в крови больных раком желудка до и после гастрэктомии ( $M \pm m$ )

Группа	Кол-во чел., n	ПТГ, ммоль/л	ТКТ, ммоль/л	Общий кальций, ммоль/л	Ионизир. кальций, ммоль/л
Контроль	12	0,29 ± 0,19	2,49 ± 0,19	2,13 ± 0,16	0,72 ± 0,15
До опер.	40	0,38 ± 0,05	3,47 ± 2,27	2,43 ± 0,16	0,63 ± 0,08
14–30 дн.	23	0,43 ± 0,12	6,43 ± 2,69	2,30 ± 0,22	0,54 ± 0,08
2–12 мес.	22	0,47 ± 0,27	4,54 ± 2,3	2,35 ± 0,29	0,50 ± 0,03
1–5 лет	16	0,34 ± 0,07	4,05 ± 2,28	2,21 ± 0,22	0,48 ± 0,06
Свыше 5 лет	12	0,39 ± 0,16	2,07 ± 0,14	2,23 ± 0,42	0,48 ± 0,04

Примечание. При сравнении контрольной группы и группами больных  $p > 0,05$ .

уровень паратирина тиреокальцитонина, фракций общего и ионизированного кальция в крови. Уровень гормонов исследовали утром натощак. Образцы крови для исследования получали пункцией локтевой вены. Максимальный срок хранения сыворотки до проведения анализа не превышал трех месяцев. При выполнении радиоиммунохимического тестирования использовали коммерческие наборы hPTH-СК, ELISA-hCT (CIS, Франция) для определения паратиреоидного гормона (ПТГ) и тиреокальцитонина (ТКТ). Радиометрию проб проводили на автоматическом  $\gamma$ -счетчике “CliniGamma-1272” (LKB-Wallac, Швеция). В процессе тестирования выполняли необходимые требования контроля качества.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в таблице 1, из которой следует, что уровень общего кальция в крови больного раком желудка не отличался по сравнению с контролем. Вместе с тем, после гастрэктомии наблюдался тренд к уменьшению уровня ионизированной фракции кальция в крови в сроки свыше одного года после операции с уменьшением диапазона вариации уровня ионизированного кальция. При исследовании паратирина и кальцитонина у больных раком желудка до и после гастрэктомии средние значения концентрации гормонов статистически значимым образом не отличались от значений этих показателей в контрольной группе, но следует отметить то, что их уровень варьировал в достаточно широком диапазоне.

Полученные данные свидетельствуют о сохранении гормонального контроля над постоянством концентрации общего кальция в крови и тенденции ослабления над гомеостазом его ионизированной фракции у больных, подвергшихся гастрэктомии. Отсутствие прямых данных в пользу вторичного гиперпаратиреоза после гастрэктомии заставляет проанализировать другие возможные причины и сопоставить полученные нами данные с результатами других исследований.

Гастрэктомия в эксперименте на крысах удлиняет время созревания остеоида, снижает костную плотность и минерализацию костей. При этом кальций, магний, фосфаты ПТГ и кальцитонин в крови остаются в нормальных пределах [2]. Наряду с остеопенией, проявлявшейся снижением минеральной плотности, в клинических исследованиях 11 мужчин через 3–18 лет после гастрэктомии [3] нашли, что уровень гастрин был низким, но уровень ПТГ, ТКТ, кальция, витамина  $D_3$  и фосфатов в крови был в норме. Вместе с тем, уровень кальция в моче снижался, тогда как содержание фосфатов и суммарных кислот, напротив, было высоким. Следует отметить, что гастрин в норме оказывает самостоятельный снижающий некальцитонинзависимый эффект на уровень кальция в крови [4]. После гастрэктомии он может быть воспроизведен введением пентагастрина. При этом со снижением кальция наблюдается одновременное повышение ТКТ и ПТГ в крови [5].

У больных после гастрэктомии понижен уровень предшественников витамина  $D_3$  – 25-ОН- и 24,25-ОН-холекальциферола, тогда как уровень витамина  $D_3$  может быть нормальным или повышенным при отсутствии значимых изменений ПТГ [6]. Эти результаты подтвердили [7, 8]. В свою очередь [9] нашли небольшое персистирующее повышение в крови остеокальцина, компонента внеклеточного матрикса костей, при отсутствии существенных изменений уровня паратиреоидного гормона.

Таким образом, отсутствие статистически значимых изменений уровня ПТГ, ТКТ, кальция в крови больных раком желудка до и после гастрэктомии, означает сохранность физиологического уровня ПТГ и ТКТ и зависимых от них механизмов гомеостаза кальция крови на фоне существенного уменьшения костного депо кальция и установления более низкого уровня минерального баланса. Наиболее вероятными причинами развития остеопении после гастрэктомии являются ограничения всасывания жиров, а вместе с ними кальция и жирорастворимых предшественников витами-

на  $D_3$  и также ПТГ-независимая потеря фосфатов с мочой. Они способствуют постепенной мобилизации кальция из тканевых депо и установлению нового уровня баланса кальция, при котором устанавливается отличное от нормы соотношение депонированного и мобилизованного кальция во внеклеточную жидкость. Из гормональных нарушений [10] перmissive влияние на уменьшение депонированного кальция могут оказывать гиперпролактинемия, гипоинсулинемия, снижение уровня половых стероидов, которые наблюдаются после гастрэктомии.

#### Литература

1. Baek K., Jeon H., Lee S. et al. Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients // *Bone*. 2008. Jan; 42 (1). P. 61–67.
2. Rümienapf G., Schwille P., Erben R. et al. Osteopenia following total gastrectomy in the rat-state of mineral metabolism and bone histomorphometry // *Eur. Surg. Res.* 1997. 29 (3). P. 209–21.
3. Schmiedl A., Schwille P., Stühler C. et al. Low bone mineral density after total gastrectomy in males: a preliminary report emphasizing the possible significance of urinary net acid excretion, serum gastrin and phosphorus // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999. Jul; 37 (7). P. 739–744.
4. Schulak J., Kaplan E. The importance of the stomach in gastrin-induced hypocalcemia in the rat // *Endocrinology*. 1975. May; 96 (5). P. 1217–1220.
5. Vantini I., Cominacini L., Piubello W. et al. Effect of exogenous gastrointestinal peptides containing the C-terminal tetrapeptide of gastrin on calcium, calcitonin and parathormone serum levels in man // *Hepatogastroenterology*. 1981. Feb; 28 (1). P. 43–48.
6. Kozawa K., Imawari M., Shimazu H. et al. Vitamin D status after total gastrectomy // *Dig. Dis. Sci.* 1984. May; 29 (5). P. 411–416.
7. Glatzle J., Piert M., Meile T. et al. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy // *Br. J. Surg.* 2005. May; 92 (5). P. 579–585.
8. Rino Y., Yamamoto Y., Wada N. et al. Changes in vitamin D after gastrectomy // *Gastric Cancer*. 2007. 10 (4). P. 228–33.
9. Liedman B., Henningsson A., Mellström D., Lundell L. Changes in bone metabolism and body composition after total gastrectomy: results of a longitudinal study // *Dig. Dis. Sci.* 2000. Apr; 45 (4). P. 819–924.
10. Ломтев Н.Г. Механизмы эндокринных дисфункций у мужчин, страдающих раком желудка до и после тотальной гастрэктомии / Н.Г. Ломтев // *Вестник КРСУ*. 2014. Т. 14. № 10. С. 141–145.