© *Мальцев С.В., 2008*

С.В. Мальцев

К ДИСКУССИИ О РАХИТЕ

Заключительная статья по итогам дискуссии подготовлена проф. С.В. Мальцевым (г. Казань) по просьбе редакционной коллегии журнала «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского»

В журнале «Педиатрия» №4/2003 была опубликована статья Неудахина Е.В. и Агейкина В.А. «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе», в которой предлагалось провести на страницах журнала дискуссию по ряду вопросов, касающихся рахита (Р). Редколлегия журнала поддержала эту инициативу, многие педиатры откликнулись и прислали статьи со своим видением ряда положений, касающихся Р.

Как показал анализ присланных материалов, большинство педиатров обсуждали вопросы классификации, клинической картины, профилактики и лечения Р у детей раннего возраста (младенческого Р), который однозначно связывается с витамин D-дефицитным состоянием и вторичными по отношению к нему нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. В значительной степени эти взгляды являются отражением позиций, которые сформировались на протяжении XX века, но нередко находят еще понимание и в наши дни.

XX век, ознаменованный открытием витаминов, к которым был отнесен и витамин D-гормон, прошел под флагом витамин D-дефицитного Р. Эйфория, связанная с этим открытием, привела к тому, что амбициозное советское здравоохранение объявило Р социальным заболеванием и считало возможным полную ликвидацию Р как социального явления, чуждого социализму. Классификация Р по Дулицкому (1947) весьма наглядно демонстрирует эти советские амбиции. Так, только в нашей стране выделялся Р I степени в начальном периоде, и была поставлена задача диагностики и, главное, лечения Р еще в этот период заболевания. Эффект от назначения витамина D позволял безоговорочно относить Р к витамин D-дефицитным состояниям. Тем не менее тотальная профилактика и лечение Р, в том числе и в так называемом начальном периоде, с применением профилактических и лечебных доз, в десятки раз превышающих физиологическую потребность, привели к появлению еще одной нозологической формы – гипервитаминозу D, заболеванию более серьезному, чем сам Р.

Нельзя не отметить, что и в наши дни рассмотрение Р у детей раннего возраста как витамин D-дефицитного состояния сопровождается рекомендациями об увеличении профилактических и лечебных доз витамина D, необходимости «выполнить план курсового лечения» и даже применения метода витаминных «толчков». Некоторые авторы относят к Р все изменения со стороны костной системы (остеопороз, остеопению, остеомаляцию), и даже есть мнение об объединении всех изменений со стороны костной системы у детей раннего возраста в группу «младенческих остеопатий».

Надо сказать, что последняя четверть XX века ознаменовалась открытием метаболизма витамина D, описанием «прадеровского» Р I и II типа, патогенетических вариантов болезни Фанкони – Дебре – Де Тони, а также активным изучением содержания метаболитов витамина D при различных формах Р. Так, было показано, что есть формы Р, зависимые от состояния метаболизма витамина D, что потребовало включения в протокол лечения таких больных активных метаболитов витамин D-гормона (кальцидиола и кальцитриола). Таким образом, исторически сложившееся в течение прошлого века понятие Р как заболевания детей раннего возраста, развивающегося у большинства младенцев (до 60–70%) и связанного с недостатком витамина D, на сегодня не отражает сути как клинических, так и метаболических изменений при этом заболевании.

Почти все участники дискуссии, к сожалению, игнорируют современное положение, ставшее уже истиной, что только определение метаболита витамина D – 25-оксихолекальциферола (25-OH D) является истинным маркером обеспеченности витамином D и позволяет говорить о гиповитаминозе D. Рекомендации о дозах и длительности применения препаратов витамина D и его метаболитов без определения 25-OH D следует считать несостоятельными.

Наиболее удачное определение Р находим у В.Б. Спиричева: рахит – это нарушение минерализации растущей кости, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфатах и кальции (Са) и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в

организм ребенка. Са, витамин D и фосфаты являются эссенциальными для растущего организма.

Развитие признаков Р у детей раннего возраста обусловлено быстрыми темпами роста, высокой скоростью моделирования скелета и дефицитом в растущем организме фосфатов и Са при несовершенстве путей их транспорта, метаболизма и утилизации (гетерохрония созревания), особенно у недоношенных детей. И неслучайно ряд педиатров относит Р к переходным состояниям.

Итак, Р у детей раннего возраста (в основном, до 3 лет) или «младенческий» Р – это транзиторное состояние дефицита Са и фосфатов в условиях быстрого роста и гетерохронии созревания органов и систем. Именно этот Р бывает чаще всего в раннем возрасте. По нашим данным, включая клинические, рентгенологические и патоморфологические признаки, его частота у детей раннего возраста составляет основную часть Р у детей. Этот Р можно называть младенческим или Р детей раннего возраста. За рубежом его называют нутритивным (nutritional rickets). Но при этом о Р, даже младенческом, можно говорить лишь тогда, когда есть костные проявления: либо остеомаляция (краниотабес, мягкость костей черепа, краев родничка, позже искривления нижних конечностей), либо остеоидная гиперплазия (четки, браслетки, лобные и теменные бугры). Наиболее часто Р детей раннего возраста (младенческий Р) развивается при дефиците Са и фосфатов в пище, связанном с дефектами питания, нарушением всасывания Са и фосфатов в кишечнике, повышенным выведением их с мочой или нарушением утилизации в кости, обусловленным незрелостью транспортных систем в раннем возрасте. Именно дефицит Са и фосфатов является основной причиной младенческого Р. Витамин D-дефицитный Р также возможен, но значительно реже – это возможно лишь у детей с недостаточной солнечной экспозицией (асоциальные семьи, интернированные дети и др.).

В зависимости от причины развития рахитического процесса выделяют 3 формы заболевания: Са-дефицитный, фосфат-дефицитный и витамин D-дефицитный Р. Причинами дефицита Са и развития Са-дефицитного состояния является прежде всего недостаток Са в пище, особенно при длительном кормлении детей грудным молоком, нарушении всасывания Са при синдроме мальабсорбции. Дефициту Са способствует вегетарианство, особенно в африканских странах, причем лечебный эффект достигается применением препаратов кальция. Реже, но Са-дефицитные состояния могут возникать при избытке фосфатов в пище, дефиците магния, длительном алкалозе, эндокринных дисфункциях (снижение уровня паратиреоидного гормона – ПТГ, повышение тиреокальцитонина). В начале развития Са-дефицитного Р уменьшается уровень ионизированного Са в сыворотке, затем после ответа ПТГ уровень Са нормализуется со снижением уровня фосфатов из-за повышенного их выведения с мочой (это разные биохимические стадии одного процесса). Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) при этом повышен, содержание $25(OH)_2$ D – в норме.

Фосфат-дефицитный Р может развиваться вследствие недостаточного поступления фосфатов, чаще как главная причина остеопении у недоношенных, при повышенной потребности в фосфатах в условиях быстрого роста и нарушении всасывания в кишечнике. Р, связанный с недостатком фосфатов, возможен при почечной тубулярной недостаточности вследствие или незрелости почечных канальцев и повышенных потерь фосфатов с мочой, или нарушении реабсорбции фосфатов при гиперпаратиреоидизме на фоне гипокальциемии, которая быстро компенсируется вымыванием Са из кости. Гипофосфатемия развивается при метаболическом ацидозе, острой почечной недостаточности, онкогенной остеомаляции, длительном применении глюкокортикоидов и др. В настоящее время нарушения метаболизма фосфатов в значительной степени связываются с изменением фактора роста фибробластов 23 (FGF23), внеклеточным фосфогликопротеином матрикса и другими метаболитами, известными как фосфотонины.

Наиболее характерными признаками фосфат-дефицитного Р являются снижение уровня фосфатов в крови, нормальный уровень Са, повышение активности ЩФ, неизмененный уровень метаболитов витамина D. Именно дефицит фосфатов, а не Са и не витамина D, коррелирует со степенью рахитических костных изменений и степенью рентгенологических признаков Р.

Экзо- или эндогенный дефицит витамина D, как модулятора обмена фосфатов и Са, также приводит к Р, однако это возможно лишь у детей с недостаточной солнечной экспозицией (асоциальные семьи, интернированные дети и др.). Минимальной профилактической дозой витамина D считается 200 МЕ (Американская академия педиатрии), в Великобритании рекомендуемая профилактическая доза выше – 280 МЕ детям до 4 лет и 340 МЕ – детям до 6 мес. В нашей стране принята как для взрослых, так и для детей профилактическая доза 400 МЕ в сутки.

Главным источником витамина D для человека является образование витамина D в коже вследствие инсоляции, и уровень обеспеченности витамином D коррелирует с длительностью солнечной экспозиции, а не с содержанием витамина D в грудном молоке. Пребывание ребенка на свежем воздухе даже в зимнее время лишь в течение 15–20 мин в день обеспечивает его суточную потребность в витамине D. Грудное молоко содержит лишь небольшое количество витамина D и его метаболитов (от 12 до 60 МЕ в 1 л), и их уровень при условии достаточной обеспеченности беременной витамином D снижается до минимальных значений в течение 3 недель лактации.

Эндогенный дефицит витамина D возможен при заболеваниях печени и нарушении образования 25(OH) D, патологии почек и нарушенном образовании $1,25(OH)_2$ D, длительном применении противосудорожных препаратов («люминаловый рахит»), нечувствительности рецепторов органов-мишеней к метаболитам витамина D.

Помимо этого, в раннем возрасте у детей могут быть выявлены и признаки наследственно обусловленных нарушений обмена Ca, фосфатов и витамина D. Как и все наследственные заболевания, они чаще начинаются именно в раннем возрасте. Это тяжелые формы Р – гипофосфатемический витамин D-резистентный Р (фосфатный диабет), витамин D-зависимый Р (типа Pradera), болезнь и синдром Фанкони – Дебре – Де Тони, почечный тубулярный ацидоз. Но эти формы Р встречаются, конечно, значительно реже. Об этих формах педиатр должен помнить и думать, если:

– отягощен семейный анамнез по подобным заболеваниям;

– заболевание прогрессирует клинически, несмотря на коррекцию питания, применение лечебных доз витамина D – 1500–2000 МЕ в течение 1 месяца;

– заболевание сопровождается отставанием в физическом развитии (прежде всего, в росте).

При подозрении на эти наследственно обусловленные формы Р (это ведь тоже Р, но тяжелый, с другими причинно значимыми факторами) необходимо рентгенологическое исследование костей запястья и обязательно нижних конечностей с захватом тазобедренных суставов, определение в крови и моче Ca, фосфатов, а также оценка парциальных функций почек. Наш многолетний опыт работы с такими детьми показал, что каждая из этих форм Р имеет свои клинические, рентгенологические и биохимические особенности.

Раньше (50–60-е годы прошлого века) эти тяжелые наследственно обусловленные формы Р трактовались как поздний Р. В 70–80-е годы прошлого века в СССР их стали называть рахитоподобными заболеваниями. А с 80–90-х годов возникла возможность их различать и выделять отдельные формы после комплексного нефрологического и рентгенологического обследования.

Таким образом, Р детей раннего возраста (младенческий Р) и по происхождению, и по тяжести, и по фенотипическим (клиническим, рентгенологическим) признакам, и по биохимическим параметрам отличается от наследственно обусловленных форм Р. Последние, к сожалению, а скорее к счастью, встречаются значительно реже. В нашей клинике ежегодно обследуются 50–60 больных с резистентными формами Р, причем большинство наблюдается десятилетиями, получает индивидуально подобранную симптоматическую терапию, при необходимости – подготовку к оперативной коррекции деформаций нижних конечностей, с последующим процессом реабилитации. По нашим данным, чаще всего встречается витамин D-зависимый Р, несколько реже – полные и неполные формы болезни и синдрома Фанкони – Дебре – Де Тони, еще реже – фосфатный диабет и совсем мало (1–2 пациента в год) – почечный тубулярный ацидоз.

Диагностика Р должна быть основана на выявлении характерных проявлений со стороны костной системы – признаков остеомаляции или остеоидной гиперплазии. В этом плане нельзя не согласиться с проф. Н.П. Шабаловым: «Рахит – это, прежде всего, рахитический метафиз». Внекостные проявления (потливость, раздражительность, беспокойство) являются признаками вегетативной дисфункции с активацией симпатического отдела и бывают чаще у быстро растущих детей, при перинатальном повреждении нервной системы (миатонический синдром, пирамидная недостаточность) и не являются собственно признаками Р. В то же время при выраженной гипокальциемии одновременно с костными проявлениями могут быть мышечные спазмы, снижение чувствительности, парестезии, тетания, гиперрефлексия, ларингоспазм, удлиненный интервал QT на ЭКГ.

Классификация Р детей раннего возраста, по мнению большинства участников дискуссии, должна быть пересмотрена. Прежде всего, это касается характеристики костных поражений (остеомаляции и остеоидной гиперплазии) при Р I и II степени: при I степени костные изменения минимальны – податливость краев большого родничка и костей черепа, краниотабес, небольшие четки; при II степени – они выражены умеренно и касаются всех отделов костной системы: черепа, грудной клетки, конечностей. Выявление у детей раннего возраста признаков тяжелого Р, особенно при одновременном отставании детей в росте, является основанием для углубленного обследования и исключения (а чаще подтверждения) одной из форм витамин D-резистентного Р.

Р должен рассматриваться, прежде всего, как болезнь, так как его отдельные формы представляют самостоятельные нозологические формы – младенческий Р (или Р детей раннего возраста), гипофосфатемический витамин D-резистентный Р (фосфатный диабет), витамин D-зависимый Р (типа Pradera), витамин D-дефицитный Р, Ca-дефицитный Р и др. Эти формы есть и в МКБ 10. В то же время в отдельных случаях Р может выступать как синдром (симптомокомплекс), сопровождающий основное заболевание или развивающийся на фоне основного заболевания. Так, врожденный порок развития почек с тубулярными нарушениями, потерей фосфатов, аминокислот, бикарбонатов приводит к развитию вторичного Р типа синдрома Фанкони – Дебре – Де Тони, проявляющегося изменением метафизов, снижением в крови фосфатов и Ca, рахитическими деформациями костной

системы. Р как синдром может быть при хронических заболеваниях печени, хронической панкреатической недостаточности, цистинозе, тирозинемии, болезни Вильсона, гликогенозе, синдроме Лоу и многих других заболеваниях.

Использовать термин «рахитоподобные заболевания» в настоящее время нецелесообразно, так как его не используют в мировой литературе и, кроме того, эти формы нельзя называть «подобными рахиту». Это «полноправные» формы Р со всеми характерными для этого заболевания признаками – клиническими, биохимическими, рентгенологическими. Они резистентны к лечению малыми дозами витамина D, что и отличает их от Р детей раннего возраста, чаще имеют более выраженную симптоматику, чем «младенческий» Р и более тяжелое течение и прогноз.

В связи с этим предметом обсуждения стал вопрос, можно ли объединять младенческий Р и витамин D-резистентные формы в единой классификации, или их следует рассматривать отдельно. Здесь следует отметить, что в клинической практике, и это принято в мировой литературе, используется номенклатура различных форм Р, т.е. перечень всех его первичных и вторичных форм (при нарушениях метаболизма Са, фосфатов, витамина D, заболеваниях печени, почек, органов пищеварения, метаболических сдвигах и др.). Эту номенклатуру можно дополнить указанием степени тяжести, вариантов течения и степени нарушений функции.

Большинство участников дискуссии едины во мнении, что для специфической профилактики Р у детей, в том числе и недоношенных, необходимо использовать дозы витамина D не выше 400 МЕ, а для лечения младенческого Р – так называемые «малые дозы» – от 1000 до 2000 МЕ в день в течение 1 месяца. Это дозы, в 5–10 раз превышающие профилактические, с одновременным обеспечением оптимального питания и прогулок на свежем воздухе, способствуют излечению младенческого Р. Если эффекта нет, а костные проявления прогрессируют, необходимо обследовать больного для установления формы резистентного Р (см. выше).

А вот каждая форма резистентного Р лечится по-своему, в зависимости от степени нарушений обмена фосфатов и Са, характера и тяжести нарушений канальцевых функций. Для нормализации или хотя бы улучшения параметров обмена Са и фосфатов надо использовать большие дозы витамина D (от 10 000 до 50 000 МЕ витамина D в сутки, чаще с солями фосфатов) или метаболиты витамина D (чаще оксидевит), коррегировать другие нарушения гомеостаза – гипокалиемию, ацидоз. Лечение при этих формах Р длительное, но обязательно под контролем уровня Са и фосфатов в крови и моче.

Проведенное на страницах журнала обсуждение актуальных вопросов, касающихся Р детей раннего возраста, показало, что назрела необходимость пересмотра ряда положений его этиологии, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения. Возможно, что созданная инициативная группа специалистов в этой области знаний могла бы подготовить предложения по этим вопросам для их утверждения МЗ и СР РФ в виде методических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Holick M.* Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J. Clin. Invest. 2006; 116: 2062–2072.

2. *Pettifor J.* Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80(6): 1725–1729.

3. *Daniels E., Pettifor J., Moodley G.* Serum osteocalcin has limited usefulnessas a diagnostic marker for rickets. Euro J. Pediatr. 2000; 159: 730–733.

4. *Reeves G., Bachrach S., Carpenter T., Mackenzie W.* Vitamin D-Deficiency Rickets in Adopted Children From the Former Soviet Union: An Uncommon Problem With Unusual Clinical and Biochemical Features. Pediatrics. 2000; 106(6): 1484–1488.

5. *Allgrove J.* Is nutritional rickets returning? Arch. Dis. in Child. 2004; 89: 699–701.

6. *Спиричев В.Б.* Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей. Вопр. дет. диетологии. 2003; 1 (1): 40–49.

7. *Мальцев С.В., Спиричев В.Б., Шакирова Э.М. и др.* Роль дефицита витамина D в развитии рахита у детей раннего возраста. Вопр. охр. мат. и дет. 1987; 6: 35–38.

8. *Singh J., Moghal N., Pearce S., Cheetham T.* The investigation of hypocalcaemia and rickets. Arch. Dis. in Child. 2003; 88: 403–407.

9. *Hanley D., Davison K.* Vitamin D Insufficiency in North America. Symposium: Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency. Am. Soc. Nutr. Sci. 2005; 135: 332–337.

10. *Holick M.* The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. Supplement: The Influence of Vitamin D on Bone Health across the Life Cycle. J. Nutr. 2005; 135: 2739–2748.

11. *Hatun S., Ozkan B., Orbak Z.* Vitamin D Deficiency in Early Infancy. J. Nutr. 2005; 135: 279–282.

12. *Cho H., Lee B., Kang J.* Clinical and Molecular Genetic Study of Hypophosphatemic Rickets in Children. Ped. Res. 2005; 58: 329–333.