

© Рывкин А.И., 2014

А.И. РЫВКИН

К ПАТОГЕНЕЗУ РАХИТА У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии и неонатологии ИПО, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
МЗ РФ, г. Иваново, РФ

Rivkin A.I.

ON THE PATHOGENESIS OF RICKETS IN CHILDREN

Ivanovo State Medical Academy, Russia

Рассмотрены вопросы возрастных особенностей минерализации скелета в норме и при рахите. Высказано суждение о структурной дезорганизации коллагена и нарушениях гормонально-метаболических взаимосвязей, имеющих многофакторную природу возникновения (нарушения обмена белка, жира, углеводов, полигиповитаминозов, изменения ферментативной активности, дефицит макроэргов и ацидоз), составляющих основу последующих нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма при рахите.

Ключевые слова: рахит, дезорганизация коллагена, метаболизм, фазы остеогенеза, дети.

The article describes age characteristics of skeletal mineralization in health and rickets. It discusses structural disorganization of collagen and hormonal and metabolic interrelationships with multifactorial origin (metabolic protein, fat, carbohydrates; polyhypovitaminosis, enzyme activity changes, macroergs deficit and acidosis) that form the basis of subsequent violations of calcium and phosphorus metabolism in rickets.

Keywords: rickets, disorganization of collagen metabolism, bone formation phase, children.

Рахит, как заболевание, известен на протяжении многих столетий. Полное клиническое и патологоанатомическое описание его сделано английским ортопедом Френсисом Глиссоном еще в 1650 г.

Большая работа, проводимая педиатрами по профилактике и лечению рахита, привела к значительному уменьшению случаев этого заболевания, в основном за счет тяжелых его форм. В то же время легкие и средней тяжести проявления болезни встречаются еще довольно часто. И никакие современные достижения в области изучения предрасполагающих факторов и механизмов, определяющих сущность рахита,

организационно-методических основ его профилактики и лечения не смогли изменить данную ситуацию [1, 2].

Существующие представления о патогенетических механизмах развития рахита в основном касаются лишь вопросов минерализации скелета и не могут дать удовлетворительного ответа на ряд вопросов, таких как:

- почему оптимальные условия организации питания, ухода и профилактики рахита у доношенных детей не предупреждают развитие заболевания?
- почему клинические проявления рахита с высо-

Контактная информация:

Рывкин Аркадий Исаакович – д.м.н., заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, проф. каф. педиатрии и неонатологии ИПО ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ
Адрес: Россия, 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-кт, 8
Тел.: (961) 249-01-49, **E-mail:** an230599@rambler.ru
Статья поступила 14.04.14, принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Rivkin Arkadiy Isaakovich – MD, Honored Doctor of the Russian Federation, Ivanovo State Medical Academy
Address: Russia, 153012, Ivanovo, Sheremetevsky Prospect, 8
Tel.: (961) 249-01-49, **E-mail:** an230599@rambler.ru
Received on Apr. 14, 2014, submitted for publication on Jan. 28, 2015.

кой частотой встречаются не только у хорошо растущих доношенных детей, но и у младенцев с хроническими расстройствами питания, недоношенных, с последствиями перинатальных поражений ЦНС?

- почему дети, перенесшие рахит в раннем возрасте, составляют группу риска по развитию в последующем различных остеопенических состояний?

Как мы полагаем, в данном случае речь может идти о существовании каких-то других изменений, возникающих в организме этих детей и составляющих основу для последующих нарушений P/Ca гомеостаза и процессов оссификации.

С нашей точки зрения, к таким фундаментальным изменениям, объединяющим все вышеперечисленные ситуации, относятся структурная дезорганизация коллагена и нарушение гормонально-метаболических взаимосвязей, регулирующих его морфофункциональную однородность.

Подтверждением этому служат существенно меняющийся при рахите состав гликопротеидов за счет повышения α - и снижения β - и γ -фракций [3], а также увеличение количества гексоз, нейраминовой и сиаловой кислот в крови, являющихся продуктами расщепления мукополисахаридов (МПС), при одновременном снижении уровня нейтральных МПС в строме печени, почек и селезенки, что свидетельствует о нарушенном синтезе последних [4, 5].

По мере развития заболевания меняется и состав коллагена костной ткани: уменьшается уровень растворимой фракции за счет более быстрого перехода ее в нерастворимую [6], уменьшается скорость включения в него глицина S^{14} , что приводит к увеличению уровня суммарного коллагена в костях и усилению экскреции оксипролина с суточной мочой [7].

Роль структурной дезорганизации коллагена в развитии рахита подтверждается общностью факторов риска развития как дисплазии соединительной ткани, так и самого рахита; тесной сопряженностью и однонаправленностью изменений минерального гомеостаза, особенно фосфорно-кальциевого, железа, меди, марганца, магния, цинка и др. и костного метаболизма; идентичностью клинических проявлений рахита и фенотипических признаков соединительнотканых изменений со стороны костно-мышечной системы [8].

Известно, что закладка и образование кости во внутриутробном периоде происходит позднее других систем, обычно на 5-й неделе гестации. Окончательная структура кости формируется уже после рождения ребенка, что совпадает с началом устойчивой ходьбы.

Интенсивный рост детей раннего возраста с одновременным перемоделированием костной ткани создает для ее развития совершенно особое, уязвимое положение по отношению к неблагоприятным воздействиям внешней среды: нарушениям питания, двигательного режима, состоянию мышечного тонуса ребенка. На сегодняшний день остаются малоисследованными именно начальные структурные нарушения остеогенеза, в которых принимают участие хрящевая, плотная и рыхлая соединительная ткань, сосуды, нервы, жировая и миелоидная ткани. Их тесное взаимодействие определяет полноценность кости как органа [11–14]. Вместе с тем хорошо известно, что морфофункциональные свойства костной ткани меняются

в зависимости от возраста, мышечной деятельности, условий питания, под влиянием деятельности желез внутренней секреции, иннервации и др., значимость которых в возникновении и персистировании рахита никем не оспаривается [1]. В настоящее время выделяют 4 стадии формирования кости: образование и модификация матрикса, образование ядер кристаллизации, рост кристаллов и преобразование кости (remodelling) [15].

I. Образование и модификация матрикса. Первично образованный матрикс богат прежде всего высокомолекулярными протеогликанами, которые препятствуют минерализации, в последующем они разрушаются и заменяются низкомолекулярными, специфическими для костной ткани. С этим связан и ряд других процессов: выработка фосфо-, сиало- и гликопротеинов, нуклеотидтрифосфатов, щелочной фосфатазы, других ферментов и метаболитов. Благодаря этим процессам образуется минерализующийся матрикс, который состоит из коллагена 1-го типа, низкомолекулярных протеогликанов и неколлагеновых протеинов. Это интенсивный анаболический процесс, который зависит от состояния белкового метаболизма, обеспеченности организма витаминами и уровня гормонов: тироксина, соматомединов, инсулина, паратгормона.

Известно, что при рахите синтез белка существенно нарушается: развиваются гипопроteinемия и диспротеинемия, характеризующаяся снижением уровня альбуминов и нарастанием α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулиновых фракций, умеренно повышается общий фонд аминокислот в сыворотке крови с развитием дизаминаоцидемии.

В прямой зависимости от степени тяжести рахита и периода заболевания снижается реабсорбция аминокислот в почечных канальцах. Увеличение экскреции аминокислот сопровождается повышением аминокислота и уменьшением мочевины в моче. Глубокие нарушения белкового обмена при рахите сопровождаются значительным снижением концентраций пропердина, йодсвязывающего белка, сульфгидрильных групп [11] в сыворотке крови; гаптоглобина в печени; кальцийсвязывающего белка в стенке кишечника; значительно страдает и обмен нуклеиновых кислот [16–18].

В механизмах развития патологического процесса и дезорганизации гомеостаза при рахите наряду с гиповитаминозом D доказано участие других витаминов, особенно аскорбиновой кислоты, витамина А, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, цианкобаламина, ниацина, инозита, пантотеновой и фолиевой кислот [18].

Дефицит указанных витаминов и связанных с ними ферментов тормозит построение хрящевой ткани, остеоида и его импрегнацию солями кальция, нарушает синтез коллагена, ферментов, в т.ч. щелочной фосфатазы в остеообластах, способствует расстройствам углеводного, белкового, жирового, минерального обменов, ацидотическому сдвигу кислотнощелочного состояния [1, 2, 19].

II. Образование ядер кристаллизации. В кальцифицирующемся матриксе создаются особые условия, способствующие образованию и осаждению костной соли, однако до настоящего времени неясно, что это

за условия. Предполагается участие специфических ингибиторов минерализации, ряда обменных реакций, ферментных систем (щелочная фосфатаза, АТФ-аза и др.), которые принимают участие в отщеплении неорганических фосфатов от органического субстрата, указывается на иницирующую роль компонентов органического матрикса обызвествляемых тканей, в частности, коллагена, который может инициировать нуклеацию апатитовых кристаллов на макромолекулах коллагеновых фибрилл, комплекс факторов – коллаген, АТФ, кальций и хондроитинсульфат [15].

Течение этой стадии может нарушаться при сдвиге рН в кислую сторону. Известно, что в сложных механизмах развития рахита существенное место принадлежит снижению окислительных процессов, повышенному образованию кислых промежуточных продуктов, развитию ацидоза, имеющего многофакторную природу возникновения, нарушающего нормальный процесс обызвествления хрящевой и остеоидной тканей, углубляющего дезорганизацию гомеостаза и изменения клеточного метаболизма [18].

III. Рост кристаллов. После начала кальцификации дальнейшая минерализация коллагеновых фибрилл происходит по физико-химическим закономерностям легче и быстрее, этот процесс более благоприятен в энергетическом отношении.

IV. Костная перестройка (remodelling). Регулируется парацитовидными железами и зависит от обе-

спеченности организма витамином D. Первичный продукт минерализации, который состоит преимущественно из аморфного фосфата кальция, в дальнейшем должен преобразоваться в хорошо упорядоченные структуры с выраженными кристаллитами (гидроксиапатит). Однако и высокоорганизованные структуры претерпевают постоянную, хотя и медленно протекающую перестройку. Кроме того, кость служит для организма резервом для поставки кальция, магния, фосфата и др. Таким способом осуществляются процессы разрушения и созидания кости различной степени выраженности.

На протяжении всех фаз остеогенеза сопряженность процессов образования и модификации матрикса с минерализацией скелета чрезвычайно высокая [9], она легко нарушается при действии на организм чрезвычайных раздражителей, которых по мере развития рахитического процесса верифицировано немало [18].

Таким образом, на каждом из этапов образования и перемоделирования костей при рахите создаются условия для структурной дезорганизации коллагена и нарушения гормонально-метаболических взаимосвязей, регулирующих его морфофункциональную однородность, имеющих многофакторную природу возникновения: эти нарушения обмена белка, жира, углеводов, полигиповитаминоз и изменения ферментативной активности, дефицит макроэргов и ацидоз.

Литература

1. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему. М.: б/и, 2010: 96.
2. Туш Е.В. Рахит и рахитоподобные заболевания. Н. Новгород: изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2007: 100.
3. Мякишева Л.С. Вопросы патогенеза рахита. Педиатрия, 1971; 12: 51–55.
4. Курашвили П.А., Картозия Ц.И., Гвилава Г.Т. К вопросу о состоянии соединительной ткани при экспериментальном рахите (биохимические и гистохимические исследования). В кн.: Труды НИИ педиатрии МЗ ГССР (Тбилиси). 1972; 5: 347–350.
5. Гвилава Г.Т. Особенности содержания белка и его фракционных групп в печени и почках при экспериментальном рахите. В кн.: Труды НИИ педиатрии МЗ ГССР (Тбилиси). 1977; 10: 150–153.
6. Исаева В.А., Базанов Е.А., Спиричев В.Б. Изучение роли витамина D в обмене коллагена костной ткани белых крыс. Вопросы питания. 1974; 1: 45–49.
7. Тажибаева С.С. Влияние гиповитаминоза D и белковой недостаточности на обмен коллагена. В кн.: Теоретические и практические аспекты изучения питания человека. М.: Медицина, 1980: 206–207.
8. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб.: Невский диалект, 200; 271.
9. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Клиническая оценка костной массы у детей. Научно-практическая ревматология. 2005; 1: 79–84.
10. Крутикова Н.Ю. Возрастные особенности костной прочности у новорожденных детей раннего и дошкольного возраста (факторы риска, диагностика, профилактика, коррекция нарушений): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012.
11. Bianchi M.L. Osteoporosis in children and adolescents. Bone. 2007; 1: 486–495.
12. Frances A. Nutrition influences bone growth in children. J. Nutr. 2004; 4: 689–690.
13. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1998; 2: 303–323.
14. Rizzoli R, Bonjour JP. Dietary protein and bone health. J. Bone Miner. Res. 2004; 4: 527–531.
15. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. М.: Триада-X, 2006: 336.
16. Святкина К.А. Современное состояние вопроса о рахите. Педиатрия. 1971; 3: 9–14.
17. Святкина К.А. Решенные и нерешенные вопросы рахита. Педиатрия. 1981; 2: 53–55.
18. Рывкин А.И. Клинико-функциональная оценка современных методов диагностики, профилактики и лечения рахита у детей (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иваново, 1984.
19. Воронцов И.М. Некоторые аспекты современного учения о рахите. В кн.: Педиатрическая наука – практике. Сб. науч. трудов. М.: б/и, 1981: 42–51.