

© Царегородцева Л.В., 2007

Л.В. Царегородцева

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ РАХИТА У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», Москва

Рахит (Р) – это заболевание детей раннего возраста, обусловленное недостаточным поступлением и/или образованием в организме витамина D, характеризующееся нарушением костеобразования и функций других органов и систем вследствие изменений фосфорно-кальциевого обмена. При этом заболевании патологический процесс локализуется, главным образом, в области эпиметафизов костей (зонах роста). Поскольку рост костей и скорость их перестройки (ремоделирования) наиболее высоки в раннем детском возрасте, костные проявления Р выражены у детей первых 2–3 лет. Р характеризуется также изменениями со стороны других органов и систем, снижением иммунологической реактивности ребенка [1].

Р (от греческого *rachis* – хребет, позвоночник) был известен врачам еще в глубокой древности, упоминания о нем можно найти еще у Гиппократов. Подробное клиническое описание Р представил в 1650 г. английский анатом и ортопед Глиссон, в связи с чем заболевание получило название «английской болезни», «болезни трущоб». Значительный вклад в изучение Р внесли отечественные ученые педиатры: Н.Ф. Филатов, А.А. Кисель, Г.Н. Сперанский, А.Ф. Тур, К.А. Святкина, Е.М. Лукьянова и др.

Распространенность. Р встречается во всех странах мира, но особенно часто у детей, живущих в странах с низким уровнем жизни. В последние годы отмечается рост заболеваемости Р в США, Японии, странах Европы [2]. По данным специальных исследований, в России Р легкой и средней степени тяжести встречается у 50–70% детей [1].

Этиология. Главным этиологическим фактором в развитии Р является дефицит витамина D. В то же время Р рассматривается как многофакторное заболевание, при котором возникает несоответствие между высокой потребностью растущего организма ребенка в солях кальция (Са) и фосфора и недостаточным развитием регуляторных систем, обеспечивающих поступление этих солей в ткани [2–4].

Существует два пути поступления витамина D в организм: с пищей и путем образования в коже – под воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей. Первый путь связан с поступлением холекальциферола (витамина D₃) с продуктами животного происхождения (животные жиры, печень трески, рыбная икра, яичный желток; в меньшей степени, женское и коровье молоко, сливочное масло). В

растительных маслах содержится эргокальциферол (витамин D₂).

Второй путь поступления витамина D₃ в организм связан с образованием его в коже из 7-дегидрохолестерина под воздействием УФ-лучей с длиной волны 280–310 нм. До недавнего времени предполагалось, что эти два пути обеспечения витамином D равноценны. Однако за последнее время стало известно, что более 90% витамина D синтезируется при УФ-облучении (УФО), и только 10% поступает с пищей.

Образование активных метаболитов витамина D. Поступая в организм, витамин D преобразуется в более активные метаболиты путем сложных превращений в печени и почках. Первый этап активации: поступивший из желудочно-кишечного тракта или образовавшийся в коже витамин D транспортируется в печень, где под влиянием фермента 25-гидроксилазы превращается в 25-гидроксиголекальциферол или кальцитриол, являющийся основной формой витамина D, циркулирующей в крови. Вторым этапом метаболизма витамина D является его повторное гидроксилирование в почках, куда 25-гидроксиголекальциферол переносится с помощью витамин-D-связывающего белка – транскольциферина. На уровне митохондрий почек образуется наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксиголекальциферол (или кальцитриол), а также 24,25-дигидроксиголекальциферол. Образование главного метаболита – кальцитриола – происходит при участии почечного фермента α_1 -гидроксилазы.

Основная физиологическая функция витамина D заключается в регуляции транспорта ионов Са в организме, что дало основание называть его кальциферолом («несущий кальций»). Это осуществляется за счет регуляции всасывания ионов Са в кишечнике, усиления реабсорбции кальция в почечных канальцах, стимуляции процессов минерализации костной ткани. При снижении уровня Са и неорганических фосфатов в крови или повышении секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) активность почечной α_1 -гидроксилазы и синтез 1,25-дигидроксиголекальциферола резко повышаются.

При нормальных и повышенных уровнях Са и фосфора в плазме активируется другой фермент почек – 24-гидроксилаза, при участии которого синтезируется 24,25-дигидроксиголекальциферол: он способствует отложению Са и фосфора в костной ткани и подавляет секрецию ПТГ.

За последние годы представления о роли витамина D значительно дополнились данными о преобразовании этого витамина в организме, что привело к изменению взглядов на витамин D как на типичный витамин. Согласно современным представлениям, витамин D следует считать мощным гормонально-активным соединением, так как подобно гормонам он влияет на специфические рецепторы. Известно, что 1,25-дигидроксикальциферол (активный метаболит витамина D) передает сигнал на генный аппарат (ДНК) клеток и активирует гены, контролируемые синтез функциональных транспортных белков для ионов Са. Органами-мишенями для этого метаболита служат кишечник, почки, кости. В кишечнике витамин D стимулирует всасывание Са и эквивалентных количеств неорганических фосфатов. В почках при его участии происходит активная реабсорбция Са и неорганических фосфатов. Витамин D регулирует минерализацию хрящевой ткани, костных апатитов. Полагают, что этот метаболит играет важную роль в эмбриогенезе костной ткани [3].

Витамин D участвует в регуляции активности ферментов главного биоэнергетического цикла Кребса, повышает синтез лимонной кислоты. Известно, что цитраты входят в состав костной ткани.

Витамин D и его активные метаболиты оказывают влияние на клетки иммунной системы, поэтому дефицит витамина D у грудных детей сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности (снижаются фагоцитоз и продукция интерферона, замедляются процессы синтеза интерлейкинов 1 и 2).

Нейроэндокринная регуляция фосфорно-кальциевого обмена осуществляется через секрецию ПТГ. Снижение концентрации ионизированного Са, связанное с дефицитом витамина D, служит сигналом к усилению выработки ПТГ. Под влиянием ПТГ Са костных апатитов переходит в растворимую форму, благодаря чему уровень ионизированного Са может быть восстановлен.

Антагонистом ПТГ является кальцитонин (КТ): под его влиянием содержание ионизированного Са в сыворотке крови снижается, а процессы минерализации костной ткани усиливаются.

Патогенез. Процесс развития патологического процесса при Р сложен и определяется многими факторами, но прежде всего факторами, регулирующими фосфорно-кальциевый баланс. В сложной картине патогенеза Р причина и следствие постоянно меняются местами, и поэтому бывает трудно определить, что является первичным, а что вторичным. В развитии заболевания условно можно выделить несколько этапов.

Первый этап. Вследствие дефицита витамина D происходит нарушение проницаемости клеточных мембран на уровне кишечника, что приводит к нарушению всасывания Са в кишечнике. В ответ на гипокальциемию активизируется деятельность

парацитарных желез. ПТГ тормозит реабсорбцию фосфатов в почках.

Помимо этого, при дефиците витамина D неорганический фосфор не отщепляется от органических соединений, содержащихся в пище, что приводит к снижению уровня фосфора. Гипофосфатемия является одним из первых биохимических проявлений Р.

Уровень Са в этот период остается нормальным, так как ПТГ усиливает образование 1,25-дигидроксикальциферола, временно увеличивая реабсорбцию костной ткани и усиливая одновременно поступление Са из кишечника.

Второй этап. По мере нарастания дефицита витамина D в организме нарушается не только его всасывание в кишечнике, но и мобилизация его из скелета становится явно недостаточной. Это приводит к снижению уровня Са и Р в сыворотке крови, вследствие чего нарушается синтез органического матрикса костной ткани, роста костей, их минерализации, развиваются явления остеопороза (равномерное уменьшение объема кости и солей) и остеомалации (кости размягчаются и легко искривляются). Может отмечаться разрастание неполноценной остеонной ткани за счет накопления в разных участках остеокластов, так как ПТГ стимулирует их образование. Повышается уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), продуцируемой остеокластами.

При Р нарушается энергетический тонус мышц, что способствует возникновению диффузной рахитической мышечной гипотонии. Помимо этого, электролитные нарушения приводят к нарушению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), развитию вегетативной дисфункции.

Третий этап. Гипофосфатемия обуславливает снижение щелочного резерва крови, ведет к развитию ацидоза, что сопровождается нарушением обмена белков, углеводов, липидного обмена. Отмечается снижение уровня цитрата в крови в связи с нарушением его образования из пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот. При Р нарушается обмен не только Са и фосфора, но и других микроэлементов (магния, калия, железа, цинка и др.), поэтому Р – это заболевание, сопровождающееся не только нарушением фосфорно-кальциевого обмена, но и всех видов обмена.

Классификация. В настоящее время в России принято пользоваться классификацией Р, предложенной С.О. Дулицким (1947). Согласно этой классификации выделяют тяжесть фосфора (легкая, средняя, тяжелая), период болезни (начальный, разгара, реконвалесценции, остаточных явлений), а также характер течения (острое, подострое, рецидивирующее). В 1990 г. классификацию дополнили клинико-биохимическими вариантами течения рахита с учетом ведущего минерального дефицита: кальципенический, фосфоропени-

ческий, без отклонений в содержании Са и фосфора в сыворотке крови [5].

Клиника. Первые симптомы Р появляются уже в возрасте 1–2 месяцев, развернутая же клиническая картина обнаруживается обычно к 3–6 месяцам жизни. Начальными клиническими признаками заболевания являются потливость, снижение аппетита, стойкий красный дермографизм, повышенная возбудимость, которые возникают в связи с нарушением функционального состояния ВНС. Вскоре может ухудшиться сон, ребенок начинает вертеть головой, появляется «облысение» затылка. Важно подчеркнуть, что выявление только симптомов нарушения ВНС не является основанием для установления диагноза Р. Для постановки диагноза Р обязательно наличие изменений со стороны костной системы: размягчение по ходу черепных швов – краниотабес, болезненность при надавливании костей черепа, податливость краев большого родничка, уплощение затылка. Вследствие гиперплазии остеоидной ткани при Р могут формироваться теменные и лобные бугры, утолщение эпифизов костей предплечья («рахитические браслеты») или ребер («рахитические четки»). При тяжелом Р могут отмечаться нависший «олимпийский лоб», запавшая переносица, килеобразная деформация грудной клетки («куриная грудь»). Появляется дугообразное искривление поясничного отдела позвоночника – кифоз (рахитический горб). Ребра становятся мягкими, податливыми, грудная клетка деформируется, уплощается с боков, расширяется ее апертура. В месте прикрепления диафрагмы появляется втяжение ребер, так называемая Гаррисонова борозда. Гипотония мышц передней брюшной стенки приводит к образованию характерного «лягушачьего живота». Наряду с мышечной гипотонией отмечается слабость связочного аппарата, что приводит к разболтанности суставов (феномен «гуттаперчивого мальчика»). Когда ребенок начинает вставать, развивается О- или Х-образное искривление ног (в зависимости от преобладания тонуса мышц сгибателей или разгибателей).

У больных Р отмечается позднее закрытие родничков и черепных швов, позднее прорезывание зубов, дефекты зубной эмали, характерно развитие раннего кариеса.

Помимо костных и мышечных нарушений при этом заболевании могут отмечаться функциональные изменения со стороны дыхательной системы вследствие слабости дыхательной мускулатуры и деформации грудной клетки. В ряде случаев из-за выраженной мышечной гипотонии возможно значительное расширение границ сердца. На ЭКГ отмечается удлинение интервалов QT, PQ, реже – снижение процессов реполяризации.

Лабораторные диагностические критерии активного Р: в сыворотке крови снижено содержание неорганических фосфатов (0,6–0,8 ммоль/л и

ниже), общего Са (<1,9 ммоль/л), ионизированного Са (<1,0 ммоль/л); повышен уровень ЩФ (в 1,5–2 раза), снижена концентрация 25-гидроксикальциферола (<40 нг/мл и ниже) и 1,25-дигидрооксикальциферола (<10–15 пг/мл); отмечается компенсированный метаболический гиперхлоремический ацидоз с дефицитом оснований (менее – 5,0 ммоль/л).

На рентгенограммах выявляют нарушение минерализации костной ткани, что проявляется следующими признаками:

- изменение четкости границ между эпифизом и метафизом (в зонах предварительного обызвествления граница становится неровной, размытой, бахромчатой);
- прогрессирующий остеопороз в местах максимального роста костей;
- увеличение расстояния между эпифизом и диафизом за счет увеличивающихся в размерах метафизов;
- нарушение контуров и структуры эпифизов («блюцеобразные эпифизы»).

Рентгенологические изменения в процессе рахитического процесса подвергаются значительной динамике.

Дифференциальный диагноз Р проводится с другими заболеваниями, имеющими сходные клинические симптомы: фосфат-диабет, витамин-D-зависимый Р, болезнь Дебре – Де Тони – Фанкони, почечный канальцевый ацидоз, гипофосфатазия, цистиноз и др.

Профилактика Р. Различают антенатальную и постнатальную профилактику. Она может быть неспецифической и специфической (с использованием витамина D) [6].

Антенатальная профилактика Р начинается еще до рождения ребенка. При патронаже беременных женщин внимание будущей матери обращают на соблюдение режима дня, достаточное пребывание на свежем воздухе, необходимость рационального питания. Беременные женщины должны употреблять ежедневно не менее 200 г мяса, 100 г рыбы, 150 г творога, 30 г сыра, 0,5 л молока или кефира, фрукты, овощи. В последние 2 месяца беременности женщина должна получать витамин D по 500 МЕ/сут, а в осенне-зимний период – по 1000 МЕ/сут. Беременным женщинам из групп риска (нефропатия, хроническая экстрагенитальная патология, сахарный диабет, гипертоническая болезнь) необходимо с 28–32-й недели гестации назначать витамин D в дозе 1000–1500 МЕ/сут.

Постнатальная неспецифическая профилактика Р у детей включает прогулки на свежем воздухе, массаж, гимнастику, естественное вскармливание, своевременное введение желтка, других видов прикорма. При отсутствии грудного молока рекомендуется использовать современные адаптированные смеси.

Постнатальная специфическая профилактика Р проводится с помощью витамина D. Согласно рекомендациям ВОЗ, для здоровых доношенных детей раннего возраста минимальная доза витамина D составляет 500 МЕ/сут [5, 7]. Эта доза в условиях средней полосы России назначается в весенний, осенний и зимний периоды, начиная с 3–4-недельного возраста. При достаточной инсоляции ребенка с июня по сентябрь специфическая профилактика с использованием витамина D не проводится. Однако в случае пасмурного лета, особенно в северных регионах, специфическая профилактика Р осуществляется и в летние месяцы. Профилактическое назначение витамина D проводится в течение 1-го и 2-го года жизни, а иногда и на 3-м году жизни.

Специфическая профилактика Р у недоношенных детей имеет свои особенности. Это связано с тем, что Р (остеопения) у недоношенных детей обусловлен не только дефицитом Са и фосфора, но также незрелостью ребенка, гипоплазией костной ткани и ее недостаточной минерализацией, более интенсивным ростом и быстрыми темпами роста костей у недоношенных детей в постнатальном периоде по сравнению с доношенными [8]. Поэтому для профилактики Р у недоношенных детей используют более высокие дозы и раннее назначение витамина D. При недоношенности I степени витамин D назначается с 10–14-го дня жизни в дозе от 400–500 до 1000 МЕ/сут ежедневно в течение первых 2 лет, исключая летние месяцы; при недоношенности II–III степени – 1000–2000 МЕ ежедневно в течение 1-го года жизни, на 2-м году – в дозе 500–1000 МЕ/сут, исключая летние месяцы.

Лечение Р должно быть комплексным и включать назначение лечебных доз витамина D, использование других лечебно-оздоровительных мероприятий [6]. Лечебные дозы витамина D составляют 2000–5000 МЕ/сут в зависимости от степени тяжести Р, курс лечения – 30–45 дней.

Обычно витамин D назначается вначале в минимальной дозе – 2000 МЕ/сут в течение 3–5 дней, а затем, при хорошей переносимости препарата, дозу повышают до индивидуальной лечебной дозы. После достижения терапевтического эффекта лечебную дозу заменяют профилактической (400–500 МЕ/сут), которую ребенок получает в течение первых 2 лет и в зимний период на 3-м году жизни.

Для лечения и профилактики Р используются препараты витамина D (растворы эргокальциферола или холекальциферола). Формы выпуска многих лекарственных препаратов витамина D вызывают определенные проблемы из-за сложности дозирования. Так, в последние годы спиртовой раствор витамина D₂ практически не используется из-за опасности его передозировки. Существующие в настоящее время масляные растворы витамина D не всегда хорошо всасываются и имеют ряд ограничений при использовании. Например, при синдроме нарушенного кишечного всасывания

(целиакия, экссудативная энтеропатия и др.) масляные растворы витамина D не назначают.

В последние годы для профилактики и лечения Р широко используется водный раствор витамина D₃ – аквадетрим (Tegrol, Польша), имеющий удобную для приема и четкого дозирования лекарственную форму. Одна капля препарата аквадетрим содержит 500 МЕ холекальциферола. Преимуществом водного раствора витамина D является его быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта. Он хорошо усваивается и не вызывает диспепсических расстройств. Продолжительность действия водного раствора витамина D₃ составляет 3 мес, а действие масляного раствора – только 1–1,5 мес. Важно отметить, что водный раствор витамина D не имеет побочных эффектов, он может использоваться как для профилактики, так и лечения Р, включая недоношенных детей.

Противопоказания для профилактического назначения витамина D: идиопатическая гиперкальциурия, органические поражения ЦНС с краниостенозом и микроцефалией, гипофосфатазия. Относительным противопоказанием могут служить малые размеры большого родничка или его раннее закрытие. Таким детям нужно проводить отсроченную профилактику Р с 3–4-месячного возраста. В подобных случаях альтернативой может также служить назначение субэритемных доз УФО (1/8 биодозы), №15–20 через день, не менее 2 курсов в течение первых 2 лет жизни.

Помимо витамина D при лечении Р назначают препараты Са (глицерофосфат Са, глюконат Са и др.). Для повышения абсорбции Са в кишечнике назначают цитратную смесь, лимонный сок или сок грейпфрута. С целью нормализации функций ЦНС и ВНС, паразитовидных желез рекомендуется назначение солей магния (аспаркам, панангин), а также глицин. Особое значение имеет применение антиоксидантов (токоферол в сочетании с витамином С, глютаминовая кислота, β-каротин). Спустя 2 недели от начала медикаментозной терапии в комплекс лечебных мероприятий всем детям обязательно включают лечебную физкультуру и массаж. После окончания медикаментозного лечения детям старше полугода назначают лечебные ванны (солевые, хвойные).

Прогноз. При ранней диагностике Р и адекватной терапии заболевание протекает благоприятно и не оставляет никаких последствий. При отсутствии лечения Р средней и тяжелой степени может оказать неблагоприятное влияние на последующее развитие детей. Помимо косметических дефектов (неправильной формы череп, искривление ног) у таких детей часто формируются и пожизненно сохраняются тяжелые скелетные аномалии (уплощение и деформация таза, деформации грудной клетки, плоскостопие); могут отмечаться близорукость, поражение зубов множественным кариесом. Дети грудного возраста, страдающие Р, подверже-

ны частым респираторным заболеваниями, пневмониям, а воспалительный процесс у них, как правило, имеет затяжное и более тяжелое течение.

Под диспансерным наблюдением в течение 3 лет должны находиться дети, перенесшие Р средней и тяжелой степени. Они подлежат ежеквартальному осмотру. Специфическая профилактика им

проводится в течение 2-го года жизни в осенний, зимний и весенний периоды, а на 3-м году жизни – только зимой.

Р не является противопоказанием к проведению вакцинации. Запланированная профилактическая прививка может быть проведена уже через 2 недели после назначения витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М., 2006: 336.
2. Robinson P.D., Hogler W., Craig M.E. et al. The re-emerging burden of rickets: A decade of experience from Sidney. Arch. Dis. Child. 2005; 90 (6): 1203–1204.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей. М., 2005: 70.
4. Pettifor J.M. Nutritional Rickets: deficiency of vitamin D, calcium or both. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80 (6 Suppl.): 1725S–1729S.
5. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. М.: КРКА, 2004: 250.
6. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста: метод. рекомендации. Под ред. Е.М. Лукьяновой и др. М.: МЗ СССР. 1990: 34.
7. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей. М., 1997: 58.
8. Fox A.T., Du Toit G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. Pediatr. Allergy Immunol. 2004; 15 (6): 566–569.

© Коллектив авторов, 2006

М.С. Симонова, Н.А. Генне, М.К. Осминина, Г.М. Рабиева

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Клиника детских болезней ММА им.И.М. Сеченова, Москва

Системная склеродермия (СС) – хроническое системное заболевание соединительной ткани и мелких сосудов с распространенными фиброносклеротическими изменениями кожи и стромы внутренних органов [1].

Начавшись с какого-либо одного симптома, СС постепенно или довольно быстро приобретает черты многосиндромного заболевания [2].

Поражения глаз при СС широко варьируют: от конъюнктивитов [3] до тяжелых увеитов, ведущих к резкому нарушению зрительных функций вплоть до слепоты [4]. В ряде случаев преимущественным поражением глаз при СС оказывается ретиноваскулит (поражение сосудов внутренней, сетчатой оболочки глаза). Частота поражений глаз при системных заболеваниях у детей варьирует от 2 до 27,4% [5].

Основной признак заболевания СС – поражение кожи. Поражается и кожа век. У 30% детей определяется достаточно выраженное уплотнение кожи, сочетающееся у некоторых из них с уплотнением подкожных мягких тканей [6]. Это распространенный плотный отек, в дальнейшем – уплотнение и атрофия кожи. Одновременно развиваются очаговая или распространенная пигментация с участками депигментации, очаги могут встречаться гипо- или гиперпигментированные, с желтова-

тым либо красноватым оттенком. Субъективные ощущения у большинства заболевших детей отсутствуют, однако могут наблюдаться зуд и боль. С течением времени очаги претерпевают отчетливую трансформацию с формированием остаточных изменений в виде атрофии и/или дисхромии кожи.

Лечение кожных изменений век сводится к купированию основных симптомов болезни. В системном лечении одно из ведущих мест в спектре лекарственных средств занимают глюкокортикостероиды (ГКС). Наиболее интенсивным методом введения стероидов является пульс-терапия. Нередко ГКС назначаются в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в стандартных дозах. Среди базисных средств, дополняющих ГКС, препаратом выбора на сегодняшний день (особенно при тяжелых поражениях кожи) является метотрексат (расчетная доза 10 мг/м² в неделю). Используются также циклоспорин А (сандиммун) (3,5–5 мг/кг в сутки), циклофосфан, хинолиновые средства, а также их сочетания. Определенная роль в лечении СС, в том числе с поражением кожи век, отводится внутривенной иммуноглобулинолитографии, которая осуществляется курсами по несколько циклов. В последнее время ведется поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств, таких как ин-