© Коллектив авторов, 2011

Н.Г. Киселева<sup>1</sup>, Т.Е. Таранушенко<sup>1</sup>, С.И. Устинова<sup>1</sup>, Н.И. Чернышева<sup>2</sup>, И.А. Лещенко<sup>2</sup>, Е.В. Борисова<sup>2</sup>, И.Л. Фрейман<sup>2</sup>

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ РАХИТА

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития РФ», <sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская краевая детская больница», г. Красноярск, РФ

В работе проанализированы особенности антенатальной и постнатальной профилактики рахита, а также представлены результаты исследования активных метаболитов витамина D у детей раннего возраста. Выделены неблагоприятные факторы антенатального периода (неудовлетворительное питание и витаминно-микроэлементная коррекция, недостаточная инсоляция, отягощенное течение беременности) и постнатального периода (ранний перевод на искусственное вскармливание, позднее назначение профилактических доз витамина D), предрасполагающих в последующем к развитию рахита у ребенка. Показано, что нормальное обеспечение витамином D (по результатам лабораторного определения 25-гидроксикальциферола и 1,25-дигидроксихолекальциферола в сыворотке крови) отмечено только у 38,5% детей.

Ключевые слова: дети, профилактика рахита, активные метаболиты витамина D.

Authors analyzed peculiarities of rickets prophylaxis in antenatal and postnatal period and studied active vitamin D metabolites in infants. The study selected unfavorable factors of antenatal period (maternal inadequate diet and lack of vitamin-mineral correction, lack of insolation, complicated pregnancy) and of postnatal period (early bottle feeding, late start of vitamin D prophylaxis) predisposed to rickets development. Examination showed that normal vitamin D provision, according to results of serum 25-hydroxycalciferol and 1,25-dyhydroxycalciferol, occurred only in 38,5% of infants.

Key words: infants, rickets prophylaxis, active vitamin D metabolites.

Начальные нарушения регуляции фосфорнокальциевого обмена, возникающие на первом году жизни, впоследствии могут становиться причиной различных заболеваний, развивающихся в последующей жизни, как у ребенка, так и у взрослого человека. Рахит у детей раннего возраста (D-дефицитный классический рахит) при неэффективной профилактике или неадекватном лечении нарушает формирование костного скелета, оказывает неблагоприятное воздействие на рост и развитие детей в старшем возрасте, повышает риск развития системного остеопороза. По мнению ряда исследователей, нарушения фосфорно-кальциевого обмена относятся к распространенным высокозатратным обменным заболеваниям с постоянно растущими расходами здравоохранения на лечение и реабилитацию пациентов с указанной патологией.

По мнению ряда педиатров, на фоне рахита возрастает заболеваемость респираторными инфекциями и сердечно-сосудистыми заболеваниями, чаще диагностируются гипотрофия, анемия и др. [1, 2]. В последние годы активно обсуждается причастность гиповитаминоза D к заболеваниям с иммуноопосредованными механизмами развития, в частности к сахарному диабету.

Своевременная профилактика рахита и включение витамина D в комплексную терапию при данной патологии позволяют предупредить развитие костных деформаций и остеопороза, снизить риск тяжелой патологии, предупредить инвалидизацию детей и подростков. Известно, что при планировании и/или оценке проводимых мер профилактики рахита необходимо учитывать множество этиопатогенетических факторов, которые

## Контактная информация:

*Таранушенко Татьяна Евгеньевна* – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ИПО

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1

**Тел.:** (3912) 43-39-52, **E-mail:** tetar@rambler.ru

Статья поступила 5.07.11, принята к печати 26.07.11.

как предшествуют патологии, так и принимают непосредственное участие в патогенетических механизмах развития болезни.

Цель исследования: на основании особенностей антенатальной и постнатальной профилактики рахита, а также результатов исследования в сыворотке крови значений активных метаболитов витамина D обсудить вопрос о необходимости оптимизации профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни.

### Материалы и методы исследования

В условиях консультативной поликлиники и отделения патологии детей раннего возраста КГБУЗ «Красноярская краевая детская больница» выполнено настоящее одномоментное (поперечное) описательное исследование, включающее однократное обследование группы пациентов грудного возраста в количестве 31 человек (средний возраст 6,9±2,0 мес). Критерии включения: дети первого года жизни, принадлежащие к 1-й или 2-й группам здоровья, обследованные в период отсутствия острых интеркуррентных заболеваний. Работа проводилась в зимнее время (декабрь—февраль). В течение всего времени наблюдения дети не принимали препараты кальция и лечебные дозы витамина D.

Обследование пациентов включало:

1) анкетирование родителей с использованием специального опросника (31 респондент); 2) клиническое обследование детей с акцентом на выявление симптомов рахита; 3) биохимическое исследование с определением микроэлементов (кальций, фосфор) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Анализы выполняли в лаборатории КГБУЗ «ККДБ», сертифицированной на проведение указанных исследований; 4) определение в сыворотке крови, соединенной с антикоагулянтом, метаболитов витамина D:  $25(OH)D_3$  (25-гидроксихолекальциферол) и  $1,25(OH)_2D_3$  (1,25-дигидроксихолекальциферол). Исследование значений метаболитов витамина D выполнены в биохимической лаборатории НЦЗД РАМН (г. Москва) при содействии компании «Акрихин».

Родителями всех детей подписано информированное согласие на обследование в КГБУЗ «Красноярская краевая детская больница».

Статистическая обработка материала выполнена с использованием ПО Microsoft Office Statistica 6.0. Данные в тексте и таблицах представлены в процентах, характеризующих долю детей с определенным признаком. Достоверность полученных различий при сравнении групп определена с помощью непараметрических критериев  $\chi^2$  и Вилкоксона. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% (p<0,05).

#### Результаты и их обсуждение

Учитывая связь акушерского анамнеза и перинатальных факторов с последующим нарушением фосфорно-кальциевого обмена у детей, нами изучены основные факторы, предрасполагающие к развитию рассматриваемой патологии: возраст матери, особенности питания и режима дня во время беременности, течение беременности и родов (гестозы, стимуляция, кесарево сечение и др.), дата рождения с учетом сезона года и доношенность.

Средний возраст женщин на момент настоящей беременности составил  $26,1\pm5,3$  лет; указания на возраст матери моложе 17 лет и старше 35 лет были у 9,6% .

В связи со значимостью алиментарного фактора в развитии нарушений фосфорно-кальциевого обмена, проанализированы особенности питания и микроэлементной коррекции женщин во время беременности. Установлено, что более половины женщин включали молочные продукты в ежедневный рацион на протяжении всей беременности. Наиболее часто употребляемыми продуктами были творог, сыр и молоко. Недостаточная дотация кальция с молочными продуктами отмечена у 35,4% беременных женщин.

На вопрос анкеты о приеме витаминно-минеральных комплексов (ВМК) во время беременности 25 женщин (80,6%) дали положительный ответ. Вместе с тем, только 29% всех опрошенных получали ВМК регулярно на протяжении всей беременности, а 71% женщин указали на эпизодические и короткие курсы применения ВМК. Следует отметить, что у половины детей от матерей, регулярно получавших во время беременности ВМК, впоследствии также отмечались проявления рахита. Очевидно, доза кальция в наиболее популярных ВМК не всегда соответствует необходимой потребности в кальции в период беременности, что не способствует созданию достаточного депо кальция у ребенка.

Наряду с этим ни в одном случае не установлен факт приема рекомендуемой дозы витамина D, а именно — ежедневно по 400-500~ME/cyt в течение 8 недель, начиная с 28-й недели гестации.

Проанализированы режимные факторы, предрасполагающие к нарушению фосфорно-кальциевого обмена у ребенка: недостаточная инсоляция и гиподинамия женщины во время беременности. По данным опроса, установлено, что все матери обследуемых детей во время беременности имели ежедневные прогулки на свежем воздухе продолжительностью  $3.5\pm2.5$  ч. Вместе с тем, анкетирование женщин показало низкую физическую активность во время беременности у 24 матерей (77,4%) и отказ от инсоляции у 23 матерей (74,2%). Принимая во внимание неоднозначность воздействия солнечных лучей на организм (усиление деятельности потовых желез, увеличение потери влаги с поверхности кожи, расширение подкожных сосудов, усиление кровотока, тепловое воздействие и др.), следует признать, что значительная часть беременных женщин недооценивает положительные эффекты естественного ультрафиолетового спектра солнечных лучей, среди которых — образование витамина D, улучшение состава крови, повышение сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям и др.

Важным условием адекватного внутриутробного поступления кальция к плоду являются нормальное функционирование плаценты и благоприятное течение беременности. Данные анкетирования выявили отягощенное течение настоящей беременности (анемия, нефропатия, угроза прерывания) в 77.4% случаев, в том числе гестозы – у 45.2% респондентов.

По литературным данным, наиболее часто рахит диагностируется у детей, рожденных с июня по декабрь [1-3]. В нашем исследовании распределение детей в зависимости от месяца рождения не выявило каких-либо статистически значимых различий, однако тенденции к увеличению случаев рахита отмечены в подгруппах пациентов, рожденных в феврале, марте, мае и сентябре. По результатам исследования 58% из числа всех пациентов составили доношенные дети (средняя масса тела при рождении 3547,14±477,7 г), 42% – недоношенные (средняя масса тела при рождении 1522,5±584,8 г).

Таким образом, в течение антенатального периода отмечен ряд неблагоприятных факторов (неудовлетворительное питание и витаминно-микроэлементная коррекция, недостаточная инсоляция, значительная частота случаев отягощенного течения беременности и др.), предрасполагающих в последующем к развитию рахита у ребенка.

После рождения ребенка предупреждение рахита предусматривает выполнение мероприятий как неспецифического, так и специфического порядка [1-4]. Неспецифическая профилактика рахита предполагает адекватное питание кормящей женщины, рациональное вскармливание ребенка (грудное питание или адаптированные молочные смеси, своевременный и адекватный прикорм, витаминно-микроэлементная коррекция по показаниям и др.), двигательный режим (свободное пеленание, гимнастика, массаж), закаливание (воздушные ванны, водные процедуры), прогулки.

Чрезвычайно важным для профилактики рахита является правильное питание ребенка. Наилучшим для ребенка первых 2 лет жизни является грудное вскармливание при условии правильного питания кормящей женщины. Результаты оценки неспецифической профилактики рахита, по нашим данным, показали следующее: из числа обследованных доля детей на искусственном вскармливании составила 11 человек (35,5%), против 5 и 15 детей (16,2 и 48,3% соответственно) на грудном и смешанном вскармливании соответственно. Проанализированы особенности отдельных видов прикорма, способных корригировать

кальциевый обмен: творог получали 86,9% пациентов, желток — 65,2%, кефир — 91,3% детей. Возраст введения указанных продуктов в целом соответствовал рекомендациям Национальной программы по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в  $P\Phi$  (2010).

Удельный вес пациентов, получающих дополнительно ВМК, составил 32,3% (10 чел.). Неспецифическая профилактика рахита предусматривает применение лечебной физкультуры, массажа, которые должны проводиться регулярно, длительно, с постепенным и равномерным увеличением нагрузки. Важно, что, по нашим данным, значительная доля обследованных получила курсы общего массажа, свыше 70% родителей занимались с детьми общеукрепляющей гимнастикой, а 32,2% респондентов отметили проведение закаливающих процедур (воздушные ванны, обтирания и др.). По данным анкетирования у 21 пациента (67,7%) были ежедневные прогулки продолжительностью  $1,6\pm0,5$  ч (независимо от погодных условий).

Специфическая профилактика рахита предусматривает прием препаратов витамина D в течение первых 2 лет жизни: у доношенных детей – с 4-недельного возраста; у недоношенных I-II степени – с 10-14-го дня жизни, при недоношенности III степени – с началом энтерального питания.

По нашим данным, профилактика рахита проводилась у 27 пациентов (87%). При этом 16 детей (59,3%) начали получать витамин D с возраста 1 месяц, 5(18,5%) – на 2-м месяце жизни, 6(22,2%)- на 3-4-м месяце жизни. Результаты опроса показали, что предпочтение отдавалось водному раствору витамина D<sub>3</sub> (Аквадетрим) – 22 ребенка (81,5%), второе место по частоте использования занял масляный раствор витамина  $D_3$  – 5 детей (18,5%). Предпочтения, отдаваемые естественной водной форме витамина D, объяснимы. Известно, что Аквадетрим всасывается в 5 раз быстрее с концентрацией в печени в 7 раз выше, чем у масляного раствора, а также является препаратом выбора у недоношенных детей из-за недостаточного образования и поступления желчи в кишечник, что нарушает всасывание масляных растворов витаминов.

Следует отметить, что 13 пациентов (48,1%) ежедневно получали с профилактической целью 1000 МЕ витамина D, 6 детей (22,2%) – 500 МЕ, в одном случае было указание на прием витамина D в дозе 500–1000 МЕ через день. Однако обращает внимание использование витамина D с профилактической целью в дозах, не соответствующих профилактическим (1500–2000 МЕ у 25,9% обследуемых), т.е. складывается впечатление о назначении педиатрами стартовой (минимальной) лечебной дозы препарата при отсутствии сформулированного диагноза. Представленные результаты согласуются с данными ранее проведенного

нами исследования, согласно которому в ряде случаев ранние симптомы рахита (мышечная гипотония, остеомаляция) не учитывались, оставались без сформулированного диагноза и, соответственно, без необходимого и адекватного лечения.

В целом, на момент обследования по результатам клинического исследования у 17 детей отмечены симптомы активного рахита (54,8%), 6 пациентов (19,4%) имели указания в анамнезе на перенесенный рахит и лечение витамином D (в отсутствие данных за активный рахит на момент исследования) и 8 детей (25,8%) не имели указаний на рахит в анамнезе и к моменту обследования.

Таким образом, мероприятия по профилактике рахита в течение первого года жизни ребенка нельзя считать в полной мере достаточными, среди которых необходимо указать следующие: ранний перевод на искусственное вскармливание, позднее (после 2-го месяца жизни) назначение профилактических доз витамина D. Перечисленные факторы в совокупности с несвоевременной постановкой диагноза с проведением контролируемого лечения во многом определяют значительную частоту активного рахита у детей в грудном возрасте.

Витамин D (антирахитический витамин) в основном синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетового облучения. Этот процесс включает как образование провитамина  $D_3$ , так и других биохимических стеролов, изомеры которых представляют витамин  $D_3$ . Другим источником витамина D является витамин  $D_2$  (эргокальциферол), поступающий с пищей и отличающийся от витамина  $D_3$  строением боковой цепи. При этом метаболиты, боковая цепь которых соответствуют витамину  $D_3$ , действуют в основном на процесс всасывания и транспорта ионов кальция в кишечнике, а соединения витамина  $D_2$  преимущественно влияют на обмен кальция в костной ткани [5–8].

Основные метаболиты витамина D синтезируются последовательно в печени  $-25(OH)D_3$ , почках  $-1,25(OH)_2D_3$ , а также обладают свойствами гормонов и действуют на уровне генетического аппарата клетки. В настоящее время известны другие метаболиты, влияние которых на разные стороны минерального обмена изучается [5,6,9,10].

Отечественные и зарубежные авторы приводят различные нормативные уровни активных метаболитов витамина D в крови, которые составляют 10-40 нг/мл. В то же время следует признать, что нормативные значения  $25(\mathrm{OH})\mathrm{D}_3$  и в меньшей степени  $1,25(\mathrm{OH})_2\mathrm{D}_3$  подвержены колебаниям в зависимости от расы, возраста, сезона года и диеты, а также зависят от особенностей методик, с помощью которых их определяют [8–10].

Нами изучено содержание активных метаболитов витамина D в крови детей грудного возраста. В соответствии с референтными (лабораторными) значениями, а также рекомендуемыми нормативами обеспеченности витамином D [11] проведено распределение детей в зависимости от уровня активного метаболита —  $25(OH)D_3$ . Результаты были следующими:

- недостаточность витамина D (значения ниже 20 нг/мл) выявлена у 6 пациентов (23,1%): из них 3-c активным рахитом, один пациент -c рахитом в анамнезе, 2- не болевших рахитом;
- гиповитаминоз D (значения в интервале 20-40 нг/мл) установлен у 6 детей (23,1%): из них 4-c активным рахитом, 2- не болевших рахитом;
- нормальное обеспечение витамином D (значения более 40 нг/мл) отмечены у 14 детей (53.8%): из них 6-c активным рахитом, 4-c рахитом в анамнезе, 4- не болевших рахитом.

Распределение обследованных с учетом значений другого активного метаболита –  $1,25(OH)_2D_3$  показало следующее:

- недостаточность витамина D (значения ниже  $20~\rm{hr/mn}$ ) обнаружена у 9 пациентов (34,6%): из них в 6 случаях это сочеталось с концентрацией  $25(\rm{OH})\rm{D}_3$  менее  $20~\rm{hr/mn}$ , у  $2~\rm{naquentos}-\rm{s}$  пределах  $20-40~\rm{hr/mn}$ , у одного ребенка с содержанием более  $40~\rm{hr/mn}$ ;
- гиповитаминоз D (значения в интервале 20–40 нг/мл) выявлен у 7 детей (26,9%): из них в 4 случаях это сочеталось с показателями  $25(OH)D_3$  в пределах 20-40 нг/мл, у 3 пациентов с концентрацией более 40 нг/мл;
- нормальное обеспечение витамином D (значения более  $40~\rm{hr/m}$ л) отмечено только в 38,5% случаев ( $10~\rm{человек}$ ).

Изменения обоих метаболитов, при которых результаты одного метаболита находились в общем указанном выше коридоре заданных значений, позволило получить следующее распределение:

- $\bullet$  нормальное обеспечение витамином D у 10 детей (38,5%);
- $\bullet$  гиповитаминоз и недостаточность витамина D-y 12 пациентов (46,2%).
- В 4 (15,4%) случаях содержание одного из метаболитов соответствовало нормальным значениям, а другого метаболита было критически низким.

Таким образом, доля обследованных детей с нормальными значениями  $25(\mathrm{OH})D_3$  и  $1,25(\mathrm{OH})_2D_3$  составила только 38,5%. Важно, что выраженное (критичное) снижение  $25(\mathrm{OH})D_3$  и  $1,25(\mathrm{OH})_2D_3$  (менее  $20~\mathrm{нг/мл}$ ) регистрировалось у 23% пациентов. Следует отметить, что 3 детей из указанного числа пациентов были с активным рахитом, один ребенок — с рахитом в анамнезе, 2 ребенка— не имели клинических проявлений рахита.

Анализируя собственные и литературные данные по рассматриваемой проблеме, следует подчеркнуть отсутствие корреляции между принимаемой дозой витамина D, уровнями метаболитов витамина D и наличием (или отсутствием) клинических проявлений рахита. Вероятно, изучаемые

метаболиты витамина D выполняют в организме и другие более сложные задачи.

Вместе с тем, можно предположить, что в отдельных случаях сниженные значения активных метаболитов витамина D в крови предшествуют клиническим симптомам заболевания, однако, это должно быть основанием для перехода с профилактической на лечебную дозу витамина D. С этих позиций для решения вопроса о своевременности терапии целесообразно проводить лабораторное определение активных метаболитов витамина D у детей с начальными (мало специфическими) симптомами рахита, а также в группах риска по развитию фосфорно-кальциевых нарушений.

В случаях развернутой клинической картины заболевания назначение лечебных доз витамина D является абсолютно обязательным. При этом лабораторные значения активных метаболитов витамина D должны использоваться как для характеристики тяжести обменных нарушений, так и для оценки эффективности проводимой терапии.

Важно, что содержание кальция в крови у всех обследуемых детей соответствовало нормальным возрастным значениям. Сопоставление сниженных значений активных метаболитов витамина D и содержания кальция сыворотки крови позволяет констатировать нормокальцемический вариант D-дефицитного рахита. Уровень щелочной

фосфатазы был повышен у 11 пациентов (42,3%) и сочетался с симптомами активного рахита (эмоциональная лабильность, потливость, мышечная гипотония, остеомаляция, запоры).

#### Выводы

- 1. Основными проблемами в антенатальной профилактике рахита являются недостаточная дотация кальция с молочными продуктами (у 35,4% беременных женщин) и ВМК (у 71% женщин), невыполнение существующих рекомендаций по приему витамина D, а также низкая двигательная активность (77,4% случаев) и недостаточная инсоляция (74,2% респондентов).
- 2. При проведении постнатальной специфической профилактики рахита назначение витамина D осуществляется в поздние сроки (в 22% случаев), при этом принимаемая доза витамина D не всегда соответствует известным: т.е. 500–1000 МЕ ежедневно независимо от вскармливания на протяжении первых 2 лет жизни.
- 3. По результатам лабораторного определения 25-гидроксикальциферола и 1,25-дигидроксихолекальциферола в сыворотке крови нормальное обеспечение витамином D отмечено только у 38,5% детей, что позволяет считать профилактику рахита у детей первого года жизни недостаточно эффективной.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1. Мальцев С.В., Тюркян Р.А. Диагностика и лечение различных форм рахита у детей. М.: ЦОЛИУВ, 1986.
- 2. *Новиков П.В.* Рахит и рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия (лекция для врачей № 19). Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1998; 2: Приложение.
- 3. *Струков В.И.* Рахит у недоношенных детей. Пенза: Терпол, 1999.
- 4. Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА, 2004.
- 5. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум Паблишинг, 2006.
- 6. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун: Пер. с англ. Под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

- 7. Эндокринология: Пер. с англ. Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.
- 8. *Kruse K.* Pathophysiolody of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. Pediatrics. 1995; 126 (5): 736–741.
- 9. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий. Под ред. Е.И. Маровой. М.: ЭНЦ, 1997.
- 10. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69: 842–856.
- 11. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Союз педиатров России, 2006.