



**ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ
И ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА**

Научно-практическая программа

**Москва
2006**



Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка

**ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ
И ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Научно-практическая программа

**Москва
2006**

Авторский коллектив научно-практической программы «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика»

Научные консультанты:

- Петеркова В.А.* д.м.н., профессор, директор НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН, главный детский эндокринолог Росздрава, Москва
- Коровина Н.А.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) Росздрава, Москва

Экспертный совет:

- Балева Л.С.* д.м.н., профессор, руководитель отдела радиационной экпатологии детского возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, Москва
- Болотова Н.В.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Саратовского государственного медицинского университета, главный детский эндокринолог г. Саратова, председатель Саратовского отделения Союза педиатров России
- Бутко Т.С.* к.м.н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета
- Доскина ЕВ.* к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО Росздрава, Москва
- Дудин М.Г.* д.м.н., профессор, директор восстановительного центра детской ортопедии и травматологии «Огонек», Санкт-Петербург
- Жданова Л.А.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, здорового ребенка и поликлинической педиатрии Ивановской государственной медицинской академии
- Захарова И.Н.* д.м.н., профессор кафедры педиатрии РМАПО Росздрава, Москва
- Иванов А.В.* к.м.н., старший научный сотрудник Центрального НИИ травматологии и ортопедии (ЦИТО) им. Н.Н.Приорова, Москва
- Карлова Н.А.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГО УВПО Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова
- Корюкина ИЛ.* д.м.н., профессор, ректор Пермской государственной медицинской академии
- Конь И.Я.* д.м.н., профессор, руководитель отдела детского питания НИИ питания РАМН, Москва
- Котова СМ.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГО УВПО Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечников
- Кривошапкина Д.М.* к.м.н., врач-эндокринолог, Национальный центр медицины - РБ №1, Якутск
- Лажнина И.В.* к.м.н., кафедра пропедевтики детских болезней Кировской государственной медицинской академии
- Малахов О.А.* д.м.н., профессор, главный детский специалист-эксперт по травматологии и ортопедии Минздравсоцразвития РФ, заведующий 10-м травматолого-ортопедическим детским отделением ЦИТО им. Н.Н.Приорова, Москва
- Малиевский О.А.* д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, главный детский эндокринолог Республики Башкортостан, Уфа
- Меркулов В.Н.* д.м.н., профессор, заведующий 9-м травматолого-ортопедическим детским отделением ЦИТО им. Н.Н.Приорова, Москва
- Мишарин А.В.* к.м.н., научный сотрудник НИИ детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Нагаева Е.В.* к.м.н., старший научный сотрудник ЭНЦ РАМН, Москва
- Новиков П.В.* д.м.н., профессор, руководитель отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
- Пожарский В.П.* д.м.н., профессор кафедры детской хирургии Краснодарской медицинской академии, заведующий отделением ортопедии и травматологии ДГКБ
- Полторацкая Т.В.* доцент кафедры травматологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа
- Рожинская Л.Я.* д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатии ЭНЦ РАМН, Москва
- Семичева Т.В.* д.м.н., профессор, заведующая отделением пола и развития НИИ детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Соболева М.К.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии
- Спиричев В.Б.* д.м.н., профессор, руководитель лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН, Москва
- Таранушенко Т.Е.* д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Красноярской медицинской академии
- Творогова Т.М.* к.м.н., доцент кафедры педиатрии РМАПО Росздрава, Москва
- Чеботникова Т.В.* к.м.н., гинеколог-эндокринолог, старший научный сотрудник ЭНЦ РАМН, Москва
- Чернова Т.О.* к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН
- Шарова А.А.* к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения стационарозамещающих технологий НИИ детской эндокринологии ЭНЦ РАМН
- Шилин Д.Е.* д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета

Координационный совет:

<i>Абрамова И.В.</i>	к.м.н., директор центра коррекции развития ребенка «Островок ребенка», Самара
<i>Васильева Т.Г.</i>	к.м.н., заведующая детским соматическим отделением краевого центра охраны материнства и детства, Владивосток
<i>Блистинова З.А.</i>	к.м.н., ведущий специалист отдела медицинской помощи детям и матерям Департамента здравоохранения г. Москвы
<i>Духарева О.В.</i>	заместитель главного врача по медицинской части эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, главный детский эндокринолог г. Москвы
<i>Засорина А.Е.</i>	главный педиатр Департамента здравоохранения мэрии г. Тольятти
<i>Знаменская Т. Е.</i>	главный внештатный детский эндокринолог Комитета здравоохранения Читинской области
<i>Калишина Н.Н.</i>	к.м.н., заместитель министра по детству и родовспоможению Министерства здравоохранения Нижегородской области
<i>Камалова Э.Ф.</i>	главный внештатный детский эндокринолог Ульяновской области, заведующая отделением детской эндокринологии областной детской клинической больницы
<i>Коваренко М.А.</i>	к.м.н., главный специалист (детский эндокринолог) Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска
<i>Лебедькова СЕ.</i>	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета последипломной подготовки специалистов и повышения квалификации Оренбургской государственной медицинской академии Росздрава
<i>Льюрова Т.М.</i>	начальник отдела по детству и родовспоможению Министерства здравоохранения Республики Коми, Сыктывкар
<i>Шакола Л.Н.</i>	главный педиатр Департамента здравоохранения Ярославской области

Содержание

Глава 1. Актуальность проблемы дефицита кальция в детском и подростковом возрасте	6
Факторы риска развития остеопенических состояний у детей.	6
Классификация.	7
Глава 2. Физиология и патофизиология фосфорно-кальциевого обмена у детей	8
Регуляция обмена кальция, магния и фосфора.	8
Оптимальное потребление кальция, фосфора и витамина D в различные периоды жизни.	11
Возрастные особенности обмена кальция и фосфора у беременной, плода, ребенка и подростка.	12
Глава 3. Методы диагностики остеопенических состояний у детей	14
Рентгенография.	14
Количественная оценка костных потерь у детей и подростков.	14
Глава 4. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей	17
Рахит.	17
Рахитоподобные заболевания.	22
Глава 5. Синдром гипокальциемии у детей	26
Неонатальная гипокальциемия.	26
Гипокальциемия у детей старшего возраста.	28
Глава 6. Остеопении при эндокринных заболеваниях	32
Сахарный диабет.	32
Заболевания щитовидной железы.	33
Дефицит гормона роста.	34
Гиперкортицизм (синдром/болезнь Иценко-Кушинга).	35
Первичный гиперпаратиреоз.	36
Глава 7. Остеопении при ревматических заболеваниях у детей	37
Клинические проявления остеопении у детей с ревматическими заболеваниями.	38
Диагностика остеопении у детей с ревматическими заболеваниями.	38
Глава 8. Постиммобилизационный остеопенический синдром у детей и подростков	39
Глава 9. Профилактика остеопении у детей и подростков	41
Рациональное питание.	41
Физические нагрузки.	42
Глава 10. Медикаментозная коррекция остеопении и остеопороза у детей	44
Литература	47

Сокращения

АТФ	- аденозинтрифосфат	ОПР	- оксипролин
ГКС	- глюкокортикостероиды	ПТГ	- паратиреоидный гормон
ГР	- гормон роста	ПТГпП	- ПТГ-подобные пептиды
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота	РЗ	- ревматические заболевания
ДРА	- двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	РНК	- рибонуклеиновая кислота
ИРФ	- инсулиноподобный ростовой фактор	РПЗ	- рахитоподобные заболевания
ИРФСБ	- связывающий белок инсулиноподобного ростового фактора	СД	- сахарный диабет
ЛФК	- лечебная физическая культура	СКВ	- системная красная волчанка
МПК	- минеральная плотность кости	СМЭР	- селективные модуляторы эстрогенных рецепторов
ОБ	- остеобласты	ТТГ	- тиреотропный гормон
ОК	- остеокальцин	ЩФ	- щелочная фосфатаза
ОП	- остеопороз	ЮДМ	- ювенильный дерматомиозит
		ЮРА	- ювенильный ревматоидный артрит

Терминология

Гипопаратиреоз - синдром, развитие которого связано с недостаточностью секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами, снижением реабсорбции кальция в канальцах почек, уменьшением всасывания кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии.

Кальцидиол (25-гидроксикальциферол) - активный метаболит витамина D, образующийся в печени, по уровню которого в крови судят о насыщенности организма витамином D.

Кальцитонин - гормон щитовидной железы, который снижает активность и количество остеокластов и усиливает отложение кальция в костной ткани.

Кальцитриол (1,25-дигидроксиголекальциферол) - метаболит витамина D, который образуется в почках, способствует всасыванию кальция в кишечнике и регулирует минерализацию костей.

Остеобласты - крупные клетки, основной функцией которых является синтез белкового матрикса, образуют некальцинированную костную ткань, которая в дальнейшем минерализуется.

Остеокласты - гигантские многоядерные клетки, основной функцией которых является резорбция (рассасывание) костной ткани.

Остеомаляция - патологическое состояние, при котором имеет место деминерализация и размягчение костей без выраженного изменения белкового синтеза в матриксе.

Остеопения - состояние, характеризующееся снижением костной массы без переломов костей.

Остеопороз - мультифакториальное системное метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся снижением костной массы в единице объема, нарушением микроархитектоники кости, приводящее к высокому риску переломов ввиду чрезмерной хрупкости костей.

Остеоциты - костные клетки с длинными отростками, «замурованные» в кальцифицированный костный матрикс, осуществляющие транспорт питательных веществ и минералов.

Паратгормон - гормон околощитовидных желез, регулирующий содержание ионизированного кальция и фосфора в крови.

Рахит - заболевание, обусловленное нарушением регуляции фосфорно-кальциевого обмена и дефицитом витамина D (D-дефицитный младенческий рахит)

Глава 1.

Актуальность проблемы дефицита кальция в детском и подростковом возрасте

До сих пор многие вопросы эпидемиологии остеопенических состояний в детском возрасте в нашей стране и за рубежом остаются мало изученными. В первую очередь это связано с трудностями диагностики, которая подразумевает оснащение педиатрических лечебно-профилактических учреждений современными денситометрами, имеющими детские программы для оценки костной плотности, а также с отсутствием отечественных нормативов.

До недавнего времени развитие остеопороза связывали только с потерей костной массы, поэтому он считался исключительно болезнью пожилых людей. В настоящее время доказано, что истоки остеопороза часто находятся в детском возрасте. Не случайно, открывая более 30 лет назад Международный симпозиум по клиническим аспектам метаболических заболеваний костей, эндокринолог Чарльз Дент сказал, что «сенильный остеопороз - это педиатрическое заболевание».

В детском и подростковом возрасте накапливается до 86% генетически детерминированной костной массы, гарантирующей прочность и устойчивость скелета к воздействию различных неблагоприятных факторов в последующие годы жизни. Дефицит кальция исключает накопление максимальной костной массы, что предрасполагает к остеопорозу в пожилом возрасте. Формирование пиковой костной массы является ключевым этапом возрастного развития скелета и важным физиологическим моментом, определяющим прочность кости на протяжении всей жизни человека. От уровня пиковой костной массы и зависит риск развития остеопороза на фоне ее естественных потерь с возрастом.

Остеопороз в настоящее время рассматривается как одна из значимых проблем педиатрии, касающаяся любого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопороз занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. По мнению исследователей, это заболевание, особенно в цивилизованных странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии» (Е.И.Марова, 1997, Л.Я.Рожинская, 2000, Л.П.Беневоленская, 2002).

Нарушения структуры и функции органов, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, являются причиной различных заболеваний, развивающихся в течение жизни ребенка. У детей раннего возраста в большинстве случаев остеопенические состояния обусловлены нарушением регуляции фосфорно-кальциевого обмена и дефицитом витамина D (D-дефицитный младенческий рахит). Перенесенный рахит в раннем возрасте может оказать неблагоприятное воздействие на рост и развитие детей в старшем возрасте. По мнению С.Соорег (1993), «нарушение фосфорно-кальциевого обмена, являясь широко распространенным обменным заболеванием, может рассматриваться как частая причина заболеваемости и повышения расходов на здравоохранение во всем мире».

Остеопенические состояния могут быть первичными (генетически детерминированными) и вторичными, обусловленными заболеваниями и патологическими состояниями органов, участвующих в метаболизме витамина D (паращитовидные железы, желудочно-кишечный тракт, почки, печень, легкие, костная система). Нарушение фосфорно-кальциевого обмена возможно при длительном применении некоторых лекарственных препаратов (кортикостероидов, противосудорожных средств, гепарина и др.). Рахит и рахитоподобные заболевания (тубулопатии) влияют не только на рост и развитие детей, но и способствуют возникновению частых респираторных инфекций, пневмонии, гипотрофии, анемии и т.д. Включение витамина D₃ и его активных метаболитов в комплексную, патогенетически обоснованную терапию остеопороза и ряда остеопенических состояний позволяет предупредить развитие значительных костных деформаций и снизить риск инвалидизации детей и подростков.

Факторы риска развития остеопенических состояний у детей

Накопление костной массы у ребенка является результатом взаимодействия множества факторов. Все метаболические процессы происходят в крайне напряженном темпе, так как они должны не только поддерживать нормальное состояние костной ткани, но и обеспечивать линейный рост скелета. Наиболее значимым для достижения должного уровня пиковой костной массы является пубертатный период, во время которого минеральная плотность кости (МПК) возрастает на 40-45%. В то же время у половины детей пубертат сопровождается транзиторной остеопенией на фоне ростового скачка. Клиническая значимость этого феномена до конца не установлена. Многие специалисты полагают, что у детей на фоне интенсивного роста может возникать диссоциация между темпами роста костей скелета и уровнем «предобеспеченности» кальцием, которая и приводит к развитию остеопении и даже остеопороза. При дефиците потребления кальция остеопения и остеопороз не исчезают и при завершении ростовых процессов.

В последнее время считается, что пониженный уровень костной массы в детском возрасте может быть обусловлен множеством факторов риска. При этом выделяют пять групп факторов риска, которые справедливы и для детей.

Факторы риска развития остеопороза у детей и подростков

1. Генетические и антропометрические факторы:

- пол;
- возраст;
- этническая принадлежность;
- генетическая (семейная) предрасположенность;
- низкая масса тела при рождении, недоношенность;
- низкая костная масса при рождении.

2. Гормональные факторы:
 - заболевания эндокринной системы;
 - позднее наступление менархе;
 - беременность.
3. Образ жизни:
 - вредные привычки (курение, алкоголизм, злоупотребление кофе и содержащими кофе напитками);
 - особенности питания;
 - малоподвижный образ жизни;
 - повышенные физические нагрузки.
4. Хронические соматические заболевания.
5. Рахит, перенесенный в раннем детстве.

6. Длительное применение некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, гормоны щитовидной железы, гепарин, антацидные препараты и др.).

Считается, что генетические факторы определяют вариативность костной плотности на 75-80%, остальные - на 20-25%, но они могут существенно модифицировать генетическую программу. Наиболее типичными генетически детерминированными заболеваниями, проявляющимися остеопорозом и переломами костей, в раннем детстве являются несовершенный остеогенез и тубулопатии. Нарушения формирования костного матрикса и его минерализации могут быть связаны с полиморфизмом генов-рецепторов к витамину D и эстрогенам, коллагена I типа, ряда ферментов, участвующих в костном обмене.

Костный метаболизм и процесс роста кости в длину находятся под постоянным контролем ряда гормонов (тиреоидные и половые гормоны, глюкокортикостероиды, гормон роста, инсулин и др.). Поэтому такие заболевания, как гипопитаритаризм, гипогонадизм, задержка полового развития, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, обычно сопровождаются развитием остеопенических состояний.

Среди внешнесредовых факторов наибольшее влияние на костный метаболизм оказывают характер питания и гипокинезия. Среди компонентов пищи наиболее существенны для формирования костной ткани кальций и витамин D (рекомендуемые нормы потребления кальция и витамина D в различные возрастные периоды будут представлены далее). Большое значение имеет также достаточное потребление белка, ряда микроэлементов и витаминов. Широко распространенный в раннем детском возрасте рахит является одним из факторов риска развития остеопении у детей старшего возраста. Специфическим для детского возраста фактором риска является недоношенность. Существенное влияние на формирование костной массы и ее качество оказывает физическая активность.

Остеопороз может развиваться вследствие хронических соматических заболеваний (вторичный остеопороз). Это болезни печени, почек, ревматические заболевания, хронические болезни легких, патология кишечника, сопровождающаяся синдромом мальабсорбции. В этих случаях развитие остеопороза имеет мультифакториальную природу. Помимо влияния самой болезни на состояние костной ткани, боль-

шое значение имеют проводимая терапия, состояние гипокинезии (а иногда и длительная иммобилизация), нарушение питания и др.

Классификация

Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный остеопороз как проявление других патологических состояний (симптоматический остеопороз) (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев остеопороз в детском возрасте является вторичным как осложнение различных хронических заболеваний или их лечения.

Таблица 1. Классификация остеопороза	
Первичный	
Генетические нарушения: <ul style="list-style-type: none"> • несовершенный остеогенез • синдром Морфана • синдром Элерса-Данло Гомоцистинурия и лизинурия Идиопатический ювенильный остеопороз Osteogenesis imperfecta Тубулопатии	
Вторичный	
Эндокринный	
Гипопитуитаризм Синдром / болезнь Кушинга Гипертиреоз Гипогонадизм Инсулинзависимый сахарный диабет (1-го типа) Гипопитуитаризм Полигланулярная эндокринная недостаточность Дефицит гормона роста Акромегалия Гиперпаратиреоз и др.	
Дефицит нутриентов	
Белок Витамины С, D Кальций Медь	
Хронические соматические заболевания	
Ревматоидный артрит и спондилоартрит Воспалительные заболевания кишечника с синдромом мальабсорбции Заболевания почек (почечная остео дистрофия) Заболевания печени Заболевания легких	
Ятрогенный	
Кортикостероиды Антиконвульсанты Антикоагулянты Антациды Метотрексат Тиреоидные гормоны Фуросемид	
Заболевания крови и опухолевые заболевания	
Лейкозы Талассемия Системный мастоцитоз Нейробластома	
Иммобилизация	
Церебральный паралич Паралепсия Посттравматическая иммобилизация	

Глава 2.

Физиология и патофизиология фосфорно-кальциевого обмена у детей

Костная ткань состоит из трех компонентов: клеток (остеобластов, остеоцитов и остеокластов - их доля составляет всего около 3% от объема костной ткани), органического матрикса (коллагеновых волокон и белков, поступающих из крови) и минеральных веществ (кристаллов гидроксиапатита $[Ca^{10}PO_4(OH)_2]$ и аморфного фосфата кальция $[Ca_3(PO_4)_2]$).

Среди факторов, оказывающих решающее влияние на процессы остеогенеза, рост и формирование здорового скелета, достижение им оптимальной, генетически детерминированной пиковой массы, главенствующая роль принадлежит правильному питанию и, прежде всего, надежному обеспечению растущего организма всеми минеральными веществами и незаменимыми витаминами.

В организме человека **кальций** выполняет ряд важных функций:

- 1) опорно-структурную (костная ткань, дентин зубов, межклеточный биокolloид);
- 2) сократительную (контроль возбуждения, сокращения и расслабления мышц; освобождение нейромедиаторов);
- 3) регуляторную, или сигнальную (вторичный внутриклеточный мессенджер в гормональной регуляции ферментных систем в клетках-мишенях);
- 4) гемокоагуляционную (кофактор компонентов свертывающей системы).

Регуляция обмена кальция, магния и фосфора

При рождении общее количество кальция в теле новорожденного составляет всего около 25 г, но по мере роста и созревания скелета эта величина возрастает до 1,3-1,5 кг. В период бурного роста подростки наращивают более трети общей «взрослой» массы костей, что отражает напряженность процессов обмена кальция в это время и предъявляет жесткие требования к обеспечению этим микроэлементом растущего организма.

Из общего количества кальция, присутствующего в организме, 98,9% находятся в костях, 0,51% - в зубах и 0,51% - в мягких тканях, остальные 0,08% - в плазме крови и внеклеточной жидкости. Чуть менее половины этого количества связано с сывороточными белками, главным образом с альбумином, остальное составляет ультрафильтруемый кальций, способный проникать через мембраны (в свободном состоянии и в составе комплексов с бикарбонатом, лактатом, фосфатом и цитратом).

Концентрация общего (свободного и связанного) кальция, а также его свободной фракции - ионизированного кальция - в плазме крови здорового ребенка находится в достаточно узком диапазоне (кальций общий - от 2,2 до 2,6 ммоль/л, ионизированный - от 1,0 до 1,2 ммоль/л). Такое стабильное поддержание концентрации кальция в указанных пределах

имеет исключительно большое значение: снижение уровня ионизированного кальция ниже 0,6-0,7 ммоль/л приводит к нарушениям минерализации костей, снижению и утрате мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и тетаническим судорогам. В то же время гиперкальциемия оказывает повреждающее действие на многие ферментные системы и клеточные функции, вызывает нарушения сердечной деятельности, кальциноз почек, сердца, аорты, коронарных сосудов, базальных ганглиев головного мозга и других тканей и органов с необратимыми расстройствами их функций.

Процесс роста и формирования скелета не сводится к простому увеличению массы костной ткани и степени ее минерализации. Скелет, как и любой другой орган или ткань, находится в состоянии постоянного самообновления, являющегося результатом двух процессов, протекающих параллельно: резорбции (рассасывания) уже существующей кости, осуществляемой остеокластами, и образования новой (ремоделирования), происходящего за счет остеобластов. В результате в период интенсивного роста у детей и подростков скелет полностью обновляется за 1-2 года. Сочетание указанных процессов позволяет осуществлять удаление и замену старых, поврежденных участков костной ткани, поддерживая ее в постоянно здоровом состоянии.

Единство процессов резорбции и образования кости при доминировании последнего обеспечивает точное воспроизведение тонкой и специфической внутренней архитектуры костей с увеличением их размеров в процессе роста. И наконец, резорбция ранее образованных участков кости играет важную роль не только в обновлении скелета, но также в поддержании гомеостаза кальция в организме. Резорбция усиливается, когда уровень кальция в крови по той или иной причине снижается. Освобождаемый из подвергающихся рассасыванию участков кости кальций поступает в кровоток, восполняя возникший дефицит, что позволяет скелету выполнять, когда необходимо, функцию депо этого элемента.

В силу описанных особенностей обмена кальция потребность в этом элементе как растущего, так и закончившего рост организма намного превышает среднесуточную величину его абсолютного прироста, т.е. отложения в скелете, или ретенции.

Обмен кальция в организме определяется несколькими мощными и разнонаправленными процессами, а именно:

- всасывание в тонкой кишке и поступление в кровоток;
- перенос кровью и отложение в скелете (минерализация);
- освобождение (мобилизация) из костной ткани в кровоток;
- поступление в мягкие ткани (нервная, мышечная и др.) и обратно в кровоток;
- секреция из крови в просвет кишечника и удаление с экскрементами (основной путь выведения кальция из организма);

- фильтрация в почечных клубочках и обратная реабсорбция в канальцах нефронов (с мочой выделяется не более 20-30% общего количества кальция, выводимого из организма).

Обмен кальция в организме находится под строгим контролем сложной, многоуровневой гормональной системы. Главные регуляторы обмена кальция и фосфора - паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин-гормон кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃) и кальцитонин, мишенями которых являются костная ткань, почки и тонкая кишка. В поддержании минерального гомеостаза активное участие принимают также ПТГ-подобные пептиды (ПТГпП), цитокины (интерлейкины 1, 2, 6; трансформирующие факторы роста α и β; факторы некроза опухолей α и β), тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный ростовой фактор (ИРФ) 1-го и 2-го типов, ИРФ-связывающие белки, гормон роста, половые гормоны, инсулин, пролактин и др. Благодаря их четкому взаимодействию в организме достигается распределение разнонаправленных и чрезвычайно мощных потоков кальция. При этом поддерживаются постоянство его уровня в плазме крови и обеспечение организма нужным его количеством при возможных колебаниях поступления с пищей и изменениях физиологической потребности.

ПТГ синтезируется околотитовидными железами в виде предшественника - препроПТГ, состоящего из 115 аминокислот. Гормональной активностью обладает связывающийся с рецепторами в клетках-мишенях аминокислотный фрагмент ПТГ, состоящий из 26 аминокислот. Скорость секреции ПТГ зависит прежде всего от концентрации кальция в сыворотке (на клетках околотитовидных желез имеются специфические Ca-чувствительные рецепторы, сопряженные с G-белком). При незначительном снижении уровня кальция секреция ПТГ быстро возрастает. Кроме того, аналогичный эффект на секрецию ПТГ оказывает уменьшение концентрации магния и/или гормонально-активной формы витамина D₃ - кальцитриола (1,25(OH)₂D₃).

Основная функция ПТГ - поддержание гомеостаза кальция в крови. ПТГ быстро (в течение 30-60 мин) усиливает поступление кальция в кровотоки тремя путями: непосредственно стимулируя резорбцию костной ткани, замедляя экскрецию кальция с мочой (путем прямой активации реабсорбции в дистальных канальцах нефрона), и опосредованно, способствуя всасыванию кальция в тонкой кишке (за счет активации синтеза кальцитриола на уровне проксимальных канальцев почек). На уровень фосфатов в крови ПТГ оказывает обратное действие: подавляя канальцевую реабсорбцию, он увеличивает экскрецию фосфатов с мочой и тем самым снижает связывание кальция в крови.

Фосфор присутствует практически во всех тканях организма: около 80% содержится в скелете, остальная часть входит в состав клеточных мембран, высокоэнергетического соединения аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточных сигнальных транспортных протеинов, РНК, ядерной и митохондриальной ДНК. Это вещество играет важную роль в транспорте кислорода, энергетическом обмене, обеспечении целостности скелета и мышечной сократимости.

В условиях нормальной сывороточной среды (рН 7,4) фосфор существует в виде ортофосфатов НРОГ²⁻ и Н₂РО₄⁻ в соотношении 4 : 1. В щелочной среде это соотношение увеличивается, в кислой - уменьшается. При рН 7,4 1 ммоль/л орто-

фосфата эквивалентен 1,8 мЕд/л, или 3,1 мг/дл неорганического фосфора.

Содержание фосфора в сыворотке крови достигает максимальных значений у новорожденных, что обусловлено уменьшением клубочковой фильтрации и увеличением канальцевой реабсорбции при рождении. В дальнейшем - в детском и подростковом возрасте - оно постепенно снижается и достигает «взрослых» показателей к 17 годам. В отличие от концентрации кальция в сыворотке содержание фосфора зависит от возраста и пола. Нормальные концентрации фосфора: 1,6-2,4 ммоль/л (5,0-7,4 мг/дл) у новорожденных и 1,45-1,8 ммоль/л (4,5-5,6 мг/дл) у детей старшего возраста с несколько более высокими значениями у девочек по сравнению с мальчиками.

Концентрации кальция и фосфора во внеклеточной жидкости взаимосвязаны. Любые изменения внеклеточной концентрации одного из ионов приводят к обратному изменению другого. Минимальные концентрации кальция и максимальные фосфора приходится на период от 24.00 до 4.00 ч.

Ежедневная потребность в фосфоре зависит от возраста ребенка (табл. 2).

Возрастной период	Потребность
Грудной	60 мг/кг/сут
Детский	800 мг/сут
Подростковый	1200 мг/сут

Магний является одним из важнейших минералов. По общему содержанию в организме он занимает четвертое место и распределяется следующим образом: 65% содержится в скелете, 34% находится во внутриклеточном и только 0,3-1,0% - во внеклеточном пространстве. В сыворотке крови основная часть магния (75-85%) представлена ионизированной формой или сложными соединениями, остальное количество связано с белками. Ионизированная фракция, т.е. биологически активная, составляет 70% от общего количества магния в сыворотке.

Потребность в магнии зависит от возраста детей (табл. 3).

Возраст	Потребность
0-6 мес	40 мг/сут
6 мес-1 г	60 мг/сут
1-15 лет	6,0 мг/кг/сут

Нарушения обмена магния, следствием которых являются его дефицит или избыток в организме, в значительной мере влияют на костную ткань и обмен кальция. Магний способствует построению третичной структуры ряда ферментов и выступает в качестве кофактора во многих биохимических реакциях. Например, он играет значительную роль в обеспечении нормальной активности аденилатциклазы и, как следствие, участвует в секреции ПТГ и его воздействии на клетки-мишени. При дефиците магния может возникать состояние функционального гипопаратиреоза или резистентности к действию ПТГ. Также магний играет роль кофактора в синтезе белков и ДНК. На многочисленных моделях животных был продемонстрирован тератогенный эффект дефицита магния.

Для детей нормальным уровнем магния в сыворотке крови считается диапазон 1,75-2,4 мг/дл. Концентрация магния у новорожденных варьирует от 1,6 до 2,8 мг/дл, при этом значения, находящиеся в промежутке между 1,4 и 1,8 мг/дл, представляют пограничную зону, подозрительную с точки зрения наличия дефицита магния. Пища, богатая солями магния, вызывает у детей 7-8 лет усиленное выведение кальция, задерживает его усвоение. Вероятно, магний в большом количестве уменьшает способность коллоидов тканей, в том числе костной, связывать кальций. Количество магния в пищевом рационе при правильном питании должно равняться $1/2-1/3$ количества кальция. Избыточное содержание магния в диете также способствует усиленному выведению кальция, нарушает его усвоение.

Внеклеточный гомеостаз кальция поддерживается тремя основными факторами: паратиреоидным гормоном, 1,25-дигидроксивитамином D_3 (кальцитриол) и кальцитонином (табл. 4).

Этапы метаболизма кальция	Стимуляторы	Ингибиторы
Всасывание в кишечнике	1,25(OH) $_2$ D $_3$ Низкое содержание кальция в пище Интенсивное костное формирование ПТГ (опосредованно)	Глюкокортикоиды Высокое содержание фосфора в пище Сульфаты Тиреоидные гормоны
Мобилизация из минерализованной кости	1,25(OH) $_2$ D $_3$ Тиреоидные гормоны Глюкокортикоиды Ацидоз Простагландины Витамин А	Кальцитонин
Почечная экскреция	Кальцитонин Глюкокортикоиды Витамин А Высокое содержание натрия в пище Сульфаты Ацидоз	ПТГ Высокое содержание фосфора в пище Низкое содержание кальция в пище Низкое содержание натрия в пище

Гормональной активностью обладает только дважды гидроксильрованная форма витамина D - продукт эндогенного превращения витамина D_3 (холекальциферола), который имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка и др).

Эндогенный витамин D_3 (и его метаболиты) с помощью D-связывающего белка, выполняющего транспортную функцию, попадает в печень, почки, где происходит синтез дигидроксивитамина D_3 (кальцитриола).

При достаточной и регулярной инсоляции потребность человека в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом в коже. Именно фотохимические стадии во многих аспектах являются определяющими и лимитирующими в деятельности витамин D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случае дефицита эндогенного витамина. Активность фотохимических стадий синтеза витамина D_3 находится в прямой зависимости от интенсивности, а также спектрального состава ультрафиолетового (УФ) облучения и в обратной - от степени пигментации (загара) кожи. Наличие пигмента при

сформированном загаре существенно увеличивает время достижения максимума накопления провитамина D_3 в коже, которое вместо 15 мин может достигать 3 ч. Летний загар и зимняя депигментация людей в северных широтах позволяют регулировать интенсивность образования витамина D_3 в коже.

Фотохимический процесс синтеза витамина D_3 происходит только под воздействием на кожу световой и тепловой энергии с определенными характеристиками. Исходным субстратом реакции синтеза витамина D_3 является провитамин D_3 . Более 80% витамина D_3 синтезируется в эпидермисе, остальное количество - в дерме. Оптимальным излучением для синтеза провитамина D_3 являются лучи с длиной волны 290-300 нм (средняя часть УФ-лучей типа В). Снижение интенсивного синтеза витамина D_3 в коже с возрастом, вероятно, является результатом локального дефицита субстрата, поскольку уровень 7-дегидрохолестерола в эпидермисе в детском и подростковом возрасте вдвое выше, чем у взрослых, а в возрасте от 20 до 80 лет он постепенно снижается примерно на 50%, что отрицательно сказывается на балансе кальция и других функциональных свойствах витамин D-гормональной системы.

Известно, что спектральный состав солнечного света зависит от географической широты и изменяется циклично в соответствии с сезонами года. Для средних широт в период весны-лета характерно появление и увеличение доли УФВ-составляющей в солнечном спектре, а в период осень-зима происходит ее снижение и последующее исчезновение в солнечном свете. Данные изменения безусловно отражаются на синтезе витамина D_3 и активности витамин D-гормональной системы. У жителей высоких широт в зимнее время даже в ясные дни синтез витамина D_3 в коже практически прекращается, и только в определенное время года солнечное воздействие способно эффективно обеспечивать потребности организма в этом витамине.

В России и некоторых европейских странах солнечное излучение способно обеспечить образование витамина D_3 в коже следующим образом:

- около 7 мес в году (с марта по октябрь) для жителей в зоне 40-43° северной широты (Сочи, Владикавказ, Махачкала);
- около 6 мес в году (с середины марта до середины сентября) в зоне около 45° северной широты (Краснодарский край, Крым, Владивосток);
- около 5 мес в году (с апреля по сентябрь) в зоне около 50° северной широты (Волгоград, Воронеж, Саратов, Иркутск, Хабаровск, центральные регионы Украины);
- около 4 мес в году (с середины апреля до середины августа) в зоне около 55° северной широты (Москва, Нижний Новгород, Казань, Новосибирск, Екатеринбург, Томск, Белоруссия, страны Прибалтики);
- около 3 мес и менее (с мая по июль) в зоне 60° северной широты и севернее (Санкт-Петербург, Архангельск, Сургут, Сыктывкар, скандинавские страны).

Таким образом, основная масса жителей России испытывает (в результате проживания севернее 35° северной широты) скорее дефицит, чем избыток гормонотропного солнечного воздействия, что усугубляет проблему дефицита витамина D и приводит к дисбалансу гормональной и иммунной систем. Существует мнение, что в современных условиях наиболее адекватным методом компенсации сезонного дефицита витамина D следует рассматривать дополнительный прием физиологически адекватных доз витамина D и кальция.

Витамин D, поступающий с пищей, всасывается в тонкой кишке при наличии в пище достаточного количества жиров. Нарушения секреции желчи при заболеваниях печени и желчного пузыря существенно затрудняют его всасывание, что влечет за собой в конечном итоге и нарушение всасывания кальция. Недостаточное образование витамина D в коже в условиях скудной инсоляции, низкое его содержание в пище и плохое всасывание в кишечнике - основные причины, существенно ухудшающие обеспеченность детского организма витамином D.

Как холе-, так и эргокальциферол гормонально неактивны, но, поступая в печень, они метаболизируются до 25(OH)D₃ (кальцидиола), а далее в почках под воздействием ПТГ превращаются в кальцитриол. Гормональная активность кальцитриола в 10-100 раз выше, чем у кальцидиола. Именно этот гормон усиливает всасывание кальция в кишечнике, а если этого недостаточно, то способствует поступлению кальция в кровь из костей, обеспечивая тем самым поддержание постоянной концентрации этого элемента в плазме крови.

Рецепторы к кальцитриолу обнаружены не только в энтероцитах и костях, но и в почках, нейроцитах, поджелудочной железе, миоцитах поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, клетках костного мозга, иммунокомпетентных клетках, в органах репродукции. Поэтому функциональная роль витамина-гормона кальцитриола не ограничивается участием в регуляции кальций-фосфорного обмена. Накоплены сведения о специфических эффектах кальцитриола, не связанные с его кальцитропной активностью: а) антипролиферативное действие (подавление гиперпролиферации, канцерогенеза); б) дифференцирующее влияние (на рост и развитие клеток; модуляция апоптоза); в) иммуномодулирующее воздействие (регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги).

Кальцитонин - это пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, который секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы в ответ на увеличение концентрации кальция в плазме. Его эффекты, обусловленные воздействием на специфические кальцитониновые рецепторы, длятся несколько часов и противоположны воздействию ПТГ. Он снижает концентрацию кальция в сыворотке крови, предотвращая гиперкальциемию. Это снижение происходит за счет следующих механизмов: а) уменьшение активности остеокластов со вторичным снижением интенсивности резорбции кальция из костного матрикса и усилением его отложения в костном матриксе (немедленный эффект); б) угнетение образования новых остеокластов (продолжительный эффект - часы); в) уменьшение реабсорбции кальция и фосфора в канальцах нефронов (усиление экскреции). Кроме того, кальцитонин стимулирует активность 1 α-гидроксилазы в проксимальных канальцах почек, повышая продукцию и содержание 1,25(OH)₂D₃ в плазме.

Минерализация костной ткани и завершение процессов эпифизарного окостенения в максимальной степени зависят от секреции **половых гормонов** в период пубертата. У лиц обоих полов ключевую роль в этих процессах играют эстрогены. Андрогены осуществляют свое воздействие на костную ткань опосредованно. Многие исследования подтверждают положительное влияние эстрогенов на образование, дифференцировку и функциональную активность остеобластов. До-

казано негативное влияние эстрогенов на процесс апоптоза остеобластов, вызываемый глюкокортикоидами (ГКС). Дефицит эстрогенов приводит к повышению продукции интерлейкина 6, интерлейкина 1, фактора некроза опухоли в остеобластах. Эти медиаторы стимулируют дифференцировку остеокластов, приводя к усилению костной резорбции. Дефицит эстрогенов ускоряет потерю костной массы и увеличивает риск возникновения переломов. Тестостерон стимулирует периостальный рост кости, тогда как эстрогены препятствуют этому. В результате к завершению пубертата у юношей костная масса на 25% больше, чем у девушек.

Оптимальное потребление кальция, фосфора и витамина D в различные периоды жизни

В связи с повышенной потребностью в кальции для формирования скелета в период усиленного роста рекомендуемая норма его потребления для детей первых лет жизни (от 1 года до 3 лет), согласно действующим в Российской Федерации нормам, установлена на том же уровне, что и для взрослого человека: 800 мг/сут. Для детей более старшего возраста и подростков суточные нормы составляют: в 4-6 лет - 900-1000 мг, 7-10 лет - 1100 мг и 11-17 лет - 1200 мг. Важно отметить, что в последнем десятилетии рекомендации ведущих зарубежных экспертов по оптимальному потреблению кальция в детском и подростковом возрасте идентичны (табл. 5, 6).

Действующие в настоящее время в Российской Федерации рекомендации устанавливают норму потребления витамина D для детей первых 3 лет жизни на уровне 400-500 международных единиц (МЕ). В США и Канаде рекомендуемая норма потребления витамина D составляет 300-400 МЕ, или 7,5-10 мкг в сутки для детей всех возрастов и взрослых до 50 лет (табл. 7).

Таблица 5. Рекомендуемые нормы потребления кальция (мг/сут) в РФ, странах ЕС и США

Возраст	РФ	Страны ЕС	США
0-3 мес	400	250-600	400
4-6 мес	500	250-600	400
7-9 мес	600	400-650	600
10-12 мес	600	400-650	600
1-3 года	800	400-800	800
4-6 лет	900-1000	400-800	800
7-10 лет	1100	600-1200	800
11-17 лет	1200	700-1200	1200
25-50 лет	1000	500-1200	800
Беременные	1100-1500	800-1450	1200
Кормящие женщины	1200	900-1550	1200

Таблица 6. Суточная потребность в кальции (МЗ СССР, 1999), мг

Дети	
До 6 мес	400
До 1 года	600
1-10 лет	800
11-18 лет	1500
Взрослые	
18-30 лет	800-1000
30-50 лет	800-1000
Беременные и кормящие женщины	1200

Возрастная группа	Доза
Дети от рождения до 6 мес	7,5 мкг (300 ME)
Дети от 6 мес до 1 года	10 мкг (400 ME)
Дети старше 1 года, подростки	10 мкг (400 ME)
Беременные и кормящие женщины	10 мкг (400 ME)

Эквиваленты замены:
 1 ME = 0,025 мкг холекальциферола;
 1 мкг холекальциферола = 40 ME витамина D₃.

Степень обеспеченности витамином D	Концентрация	
	нмоль/л	мкг/л
Норма	> 100	>40
Гиповитаминоз D	< 100	<40
Недостаточность витамина D	< 50	< 20
Дефицит витамина D	<25	< 10

Наиболее точным и специфическим показателем обеспеченности детского организма витамином D является уровень в крови его основной (транспортной) формы, образующейся в печени, 25-гидроксивитамина D₃ (25(OH)D₃). В норме концентрация этого метаболита у здоровых лиц превышает 40 мкг/л, а градации его снижения имеют разную количественную и терминологическую дефиницию, что представлено в табл. 8.

Возрастные особенности обмена кальция и фосфора у беременной, плода, ребенка и подростка

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной

Плод полностью удовлетворяет свои потребности в кальции и фосфоре, необходимые для формирования скелета, клеточного и тканевого роста, за счет ресурсов матери. Для обеспечения потребности плода в кальции в организме будущей матери во время беременности происходят существенные сдвиги в метаболизме этого макроэлемента, причем независимо от его потребления с пищей. Содержание общего кальция в сыворотке крови снижается на протяжении I триместра, оставаясь низким и после этого, главным образом, за счет падения уровня альбумина и нарастания объема внеклеточной жидкости. При этом содержание ионизированного кальция и фосфора остается неизменным или слегка увеличивается. Концентрация ПТГ снижена в период I триместра и несколько повышается во время III триместра. В то же время продукция ПТГпП возрастает в несколько раз, начиная с ранних сроков гестации и вплоть до родов, поскольку этот пептид усиленно высвобождается в циркуляцию плацентой, децидуальной оболочкой, амнионом, хорионом, пуповиной, а также парацистовидными железами самого плода. Уровень кальцидиола (25-гидроксивитамина D₃) не претерпевает динамики, в то время как продукция кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D₃) удваивается, поскольку во время беременности он вырабатывается не только почками, но и плацентой. В стимуляции его синтеза в этот период наряду с ПТГпП принимают участие пролактин, эстрогены, хорионический соматомаммотропин. В свою очередь рост уровня кальцитриола обеспечивает последовательное уско-

рение обмена и повышение количества кальция, абсорбируемого в тонкой кишке матери (первостепенный источник удовлетворения растущих запросов плода в кальции). В ответ на ускоренное кишечное всасывание экскреция кальция с мочой у беременных также возрастает (примерно на 125%). Интенсивность костной резорбции, оцениваемой по величине экскреции биохимических маркеров этого процесса (пиридинолина, дезоксипиридинолина, аминоконцевого телопептида), в ранние сроки гестации повышается и продолжает нарастать на всем ее протяжении. В то же время показатели остеосинтеза и активности остеобластов (костная фракция щелочной фосфатазы, карбокси- и амино-терминальные пропептиды коллагена I типа в сыворотке крови), напротив, снижаются в I триместре и вновь увеличиваются к третьему. За счет ускоренного катаболизма или форсированной экскреции содержание остеокальцина во время беременности уменьшается примерно на 50%. Пропорционально нарастанию маркеров костного обмена повышается продукция ИРФ-1, концентрация которого в сыворотке крови с момента зачатия до III триместра увеличивается на ²/з. В результате комплекса указанных событий, ведущих к мощной перестройке минерального гомеостаза женщины, при доношенной беременности в кортикальных отделах скелета МПК повышается (+1,8% в нижних конечностях, +2,8% в верхних), а в трабекулярных - уменьшается (-3,2% в костях таза, -4,5% в позвоночнике), в то же время суммарный показатель МПК остается неизменным. Таким образом, для того чтобы обеспечить растущие запросы будущего ребенка в кальции, уже на ранних сроках гестации в организме беременной повышаются темпы всасывания кальция, поступающего с пищей, и скорость поступления кальция из костной ткани путем разобщения процессов костного ремоделирования (формирования/резорбции). Во время лактации кормящая мать ежедневно передает младенцу от 200 до 400 мг кальция в составе грудного молока.

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме плода

С 15-й недели гестации содержание общего и ионизированного кальция в сыворотке плода становится существенно выше, чем у матери, примерно на 40%. Такая относительная физиологическая гиперкальциемия плода обеспечивается за счет активного переноса кальция против градиента концентрации через плацентарный синцитиотрофобласт различными формами ПТГпП. Эти эффекты усиливаются влиянием кальцитриола, синтезируемого почками плода и плацентой. Таким образом, ПТГпП обеспечивает процесс нормального хондрогенеза. В то время как у плода сывороточное содержание ПТГпП достаточно высоко, концентрация самого ПТГ остается относительно низкой. ПТГ не стимулирует плацентарный транспорт кальция в обычных условиях, но он секретруется в ответ на гипокальциемию. В условиях гиперкальциемии возрастает секреция кальцитонина. Уровень кальция в крови плода регулируется также через рецептор к кальцитонину. Однако нормальная взаимосвязь обмена кальция и минерализации скелета с уровнем кальцитриола не сформирована вплоть до рождения ребенка, а сам уровень этого витамина-гормона у плода ниже, чем у матери.

Скелет плода выполняет две главные функции: 1) в случаях ограниченного поступления кальция из организма матери он служит метаболически значимым источником минерала, который поступает в кровь благодаря действию ПТГ и/или ПТГпП; 2) представляет собой структурную опору и защитный каркас для мягких тканей и внутренних органов плода. В процессе внутриутробного развития плод получает от матери около 35 г кальция путем активного транспорта через плаценту, причем наиболее активно - во время III триместра, когда ежедневно около 200 мг кальция накапливается в костях плода, что составляет порядка 80% от его общего запаса, формирующегося к рождению.

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм у новорожденных и грудных детей

Уровень кальция в пуповинной крови новорожденного выше, чем у матери, на 0,25-0,5 ммоль/л благодаря активности кальциевой помпы плаценты. Затем в течение 6 ч после родов концентрация общего и ионизированного кальция быстро снижается, достигая минимального уровня к концу 1-х суток жизни (соответственно с 3 до 2,25 и с 1,45 до 1,2 ммоль/л).

У детей, родившихся путем оперативного родоразрешения, в сравнении с рожденными через естественные родовые пути уровень кальция в неонатальном периоде снижен, а ПТГ - повышен. С момента рождения ребенок становится полностью зависимым только от эндогенного ПТГ, экзогенного витамина D, пищевого кальция, его почечной реабсорбции и костных запасов. В ответ на снижение концентрации общего и ионизированного кальция уровень ПТГ начинает возрастать уже в первый день жизни, достигая пика к концу 2-х суток, что приводит к усилению секреции кальцитриола и медленному снижению уровня кальцитонина. На протяжении 1-го месяца жизни активность абсорбции кальция в кишечнике повышается (благодаря пассивному механизму, независимому от витамина D). Созревание механизма канальцевой реабсорбции кальция в почках происходит к концу 2-й недели жизни. А прирост содержания кальция в костях продолжается на протяжении нескольких месяцев со скоростью 150 мг/кг массы тела в сутки. Уровень фосфора в крови новорожденных максимально высок (вследствие его низкой клубочковой фильтрации и высокой канальцевой реабсорбции). У доношенных детей, начиная с 3-х суток жизни и до возраста 1,5 года, концентрации фосфора и кальция имеют тенденцию к постепенному снижению.

Минеральный гомеостаз и костный метаболизм у детей и подростков

В детском (после полутора лет) и подростковом возрасте концентрации кальция и магния в сыворотке крови сохраняют стабильность. Уровень фосфора, активность общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и ее костной фракции у детей выше, чем у взрослых. У здоровых подростков максимальные значения уровней фосфора и главной (костной) изоформы ЩФ отмечаются за 9-12 мес до пика пубертатного скачка роста. На пике пубертата (в III стадии) они прямо коррелируют с уровнем тестостерона у мальчиков и остеокальцина у девочек. Прирост содержания фосфора обеспечивается его повышенной канальцевой реабсорбцией, которая стимулируется благодаря комбинации усиленной секреции гормона роста, ИРФ

типа 1, и влиянием половых гормонов - главной причины ростового скачка у подростков. Концентрация ПТГ на фоне полового созревания колеблется весьма незначительно, в то время как уровень кальцитриола транзиторно увеличивается.

Уровни остеокальцина и карбокси-терминального пропептида проколлагена I типа (маркеров активности остеобластов и костного формирования), которые после окончания периода младенчества и на протяжении всего детства относительно низки, с началом пубертата вновь временно повышаются, становясь максимальными к 12 годам у девочек и к 14 - у мальчиков. Как секреция в кровь, так и экскреция с мочой остеокальцина и пропептида в ночные часы выше, чем днем. У низкорослых детей в сравнении со здоровыми его уровень снижен, особенно при дефиците гормона роста. Уровень аминокислотного терминального проколлагена III типа (отражает рост мягких тканей и лишь в некоторой степени ответственен за формирование костного скелета) суточного ритма не имеет, но повторяет динамику уровня остеокальцина на протяжении младенчества, детства и подросткового возраста и аналогично низок у детей с задержкой роста вследствие недостаточности гормона роста.

Маркерами костной резорбции служат телопептиды коллагена I типа. Их сывороточные концентрации и мочевиная экскреция начинают увеличиваться с 9 лет. Они остаются на максимальном уровне до 13 лет у девочек и 14 - у мальчиков, а затем снижаются. Пиридинолин и его дезокси-метаболит отражают интенсивность деградации коллагеновых волокон зрелой кости, поскольку являются дериватами аминокислот (лизина и гидроксизина), граничащих с телопептидами коллагена в хряще и/или кости. Их экскреция не зависит от характера питания, однако имеет суточный ритм с максимальными значениями утром. В возрасте 2-10 лет они находятся на максимально высоком уровне, с 11 до 17 лет начинается его снижение, и их содержание становится более низким.

Гидроксипролин является менее специфичным показателем костной резорбции, поскольку он входит в состав коллагена соединительной ткани во многих других тканях (особенно в коже) и зависит от характера белкового питания. Его ренальная экскреция повышается в начале пубертата и достигает у девочек максимума в течение года до появления менструаций (150 мг/сут), что совпадает с ростовым скачком. Еще один маркер костной резорбции (или активности остеокластов) - тартрат-резистентная кислая фосфатаза - вырабатывается при деградации костного коллагена.

Таким образом, синхронные изменения разнообразных маркеров костного метаболизма в подростковом возрасте свидетельствуют, что динамика их продукции и экскреции носит параллельный характер (аналогично повышается с началом пубертата и последовательно снижается к его окончанию). Все это указывает на тесную взаимосвязь процессов формирования и резорбции костной ткани на фоне роста, полового развития и формирования скелета ребенка. За счет этих тонко сопряженных механизмов ежесуточный прирост содержания кальция в скелете детей повышается до 200 мг/кг массы тела, и еще более стремительно он увеличивается у подростков на фоне полового созревания - до 320 мг/кг массы тела у девушек и до 400 мг/кг массы тела у юношей, а иногда превышает 500 мг/кг массы тела в сутки.

Глава 3.

Методы диагностики остеопенических состояний у детей

У детей даже значительное снижение костной массы может в течение долгого времени протекать бессимптомно, проявляясь лишь такими серьезными осложнениями, как компрессионные переломы позвоночника, переломы шейки бедра, тяжелый корешковый синдром, уменьшение роста за счет снижения высоты тел позвонков при выраженном остеопорозе. Нередким «фоновым» состоянием при остеопорозе (ОП) у детей является скрытый или явный дефицит кальция. Однако низкое потребление кальция ребенком может длительно не проявляться клинически. Тем не менее некоторые симптомы могут указывать на наличие дефицита кальция:

- общая слабость, повышенная утомляемость, снижение успеваемости;
- боли в позвоночнике, костях таза, тазобедренных суставах, икроножных мышцах;
- нарушения осанки, искривление позвоночника;
- парестезии, мышечные подергивания;
- сухость кожи, ломкость ногтей и волос;
- заболевания зубов - кариес и пародонтит.

Следует обращать особое внимание на такие симптомы, как чувство усталости и боли в спине, иногда - боли в крупных суставах (коленных, голеностопных), не связанные с каким-либо заболеванием и без явных признаков воспаления. Чаще всего болевой синдром проявляется при быстрой потере костной ткани, например при гиперкортицизме (глюкокортикоидная терапия, болезнь Иценко-Кушинга). Боли проходят после отдыха в положении лежа. Выраженность болевого синдрома может быть различной: от сильной боли, значительно ограничивающей подвижность пациентов, до ощущений, возникающих только при надавливании или поколачивании по позвонкам.

Корешковый синдром, возникающий при компрессии нервных окончаний телами позвонков при ОП, характеризуется резко выраженной болью, практически лишаящей ребенка возможности самостоятельно двигаться. В большинстве случаев при рентгенологическом обследовании ребенка в этой ситуации выявляются компрессионные переломы позвоночника.

Рентгенография

К сожалению, при всей доступности этот метод обладает низкой чувствительностью. На основе рентгенологического исследования диагноз ОП может быть подтвержден при потере 20-30% костной массы. В то же время точность оценки зависит от ряда факторов:

- качества пленки и оборудования;
- квалификации специалиста;
- динамического или однократного исследования.

А.И.Бухманом в Эндокринологическом научном центре РАМН была разработана рентгенологическая классификация ОП(1975):

- минимальная остеопения;
- небольшая остеопения;
- умеренная остеопения;
- резко выраженная остеопения.

Это деление соответствует степеням тяжести остеопении и остеопороза, предложенным К.Крузе в 1978 г. (табл. 9).

Однако крайне важно, что при рентгенологическом обследовании возможно выявление компрессионных, в ряде случаев «безмолвных» переломов. Признаками переломов позвонков являются:

- снижение высоты тела позвонка;
- клиновидная деформация позвонка;
- продавленность опорных площадок тел позвонков - двояковогнутость;
- «рыбы позвонки».

Степень тяжести	Изменения
0	Отсутствуют
1 (пограничные изменения)	Подозрение на уменьшение костной плотности Редуцирование поперечных трабекул
2 (легкий ОП)	Снижение костной плотности - повышение прозрачности рентгенологической тени Грубая исчерченность вертикальных трабекул
3 (умеренный ОП)	Выраженное снижение костной плотности Продавленность опорных площадок тел позвонков - двояковогнутость Клиновидная деформация 1-го позвонка
4 (тяжелый ОП)	Резкое повышение прозрачности («стеклянные позвонки») «Рыбы позвонки» Клиновидная деформация позвонков

Количественная оценка костных потерь у детей и подростков

К технологиям, существующим в настоящее время для определения минеральной плотности костной ткани у детей, относятся те же методы, которые используются у взрослых, хотя на их выбор влияет доступность тех или иных референтных баз сравнения. К количественным методам, имеющим приложение в педиатрической практике, относятся радиогрaммaметрия (определение кортикальных индексов, или размеров) и множественные фотонные методы, из которых наиболее распространенной является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА).

Радиогрaммaметрия

Радиогрaммaметрия представляет собой измерение размеров костей с использованием скелетных радиографов. Метакарпальная радиогрaммaметрия применяется более 30 лет.

Ширина кортикального слоя метакарпальной области может определяться двумя способами. С помощью плоскостно-

го радиографа для руки и штангенциркуля или прозрачных масштабных линеек оценивается общая ширина и ширина срединного слоя кости пясти с определением метакарпального индекса (МИ), длины и концевые области пальцев измеряются от средней точки пясти. Ширина кортикального слоя вычисляется посредством вычитания ширины срединного слоя из общей ширины. Толщина кортикального слоя также может быть измерена непосредственно. МИ - это ширина кортикального слоя, поделенная на общую ширину. Другие количественные характеристики, получаемые при этих измерениях, включают в себя процент кортикальной площади (%КП), кортикальную площадь (КП) и отношение КП к площади поверхности.

Радиограмметрия проводилась для различных отделов скелета, для фаланг пальцев, дистальных отделов лучевой и бедренных костей, были разработаны стандарты для различных популяций. Основными ограничениями данного метода являются его недостаточная точность, сложность и длительность выполнения, но тем не менее методика используется до настоящего времени для оценки плотности костей пясти. Точность и воспроизводимость исследования значительно снижаются в условиях, когда эндостальные кортикальные края недостаточно хорошо определяются. Это наиболее часто встречается при состояниях, сопровождающихся быстрой потерей костной массы. Помимо этого, интракортикальные костные потери не определяются измерением ширины кортикального слоя. Таким образом, если при рентгенографии кисти руки отмечаются субпериостальная резорбция и усиленная кортикальная бороздчатость, нельзя проводить измерения кортикальных индексов.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Метод ДРА был создан для быстрого и точного определения МПК во многих точках исследования с минимальным облучением пациента. Аппараты для ДРА используют специфические точки сканирования для определения костной массы и МПК во всем теле и «регионах интереса», как, например, в поясничном отделе позвоночника. Тем не менее существует несколько ограничений при исследованиях детей: ограниченность программного обеспечения, неадекватность педиатрических референтных данных с учетом различных стадий пубертата, этнических особенностей и половых различий у здоровых детей и сложности при интерпретации результатов исследования детей с недостаточностью гормона роста, нарушениями количественного состава тела при ряде заболеваний или задержке роста и полового созревания, обусловленных различными видами педиатрических заболеваний.

В настоящее время программное обеспечение позволяет проводить оценку количественного анализа состава тела и поясничного отдела позвоночника у детей и подростков в возрасте 5-20 лет. Появились программы для оценки МПК проксимальных отделов бедренных костей у детей и подростков, но эти программы в настоящее время еще не нашли широкого применения в клинической практике вследствие ведущихся доработок в области референтной базы данных сравнения. Это же относится к возрасту детей, также ведутся исследования и сбор данных по оценке показателей МПК у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, но эти данные находятся в

стадии разработки наряду со многими другими инновационными технологиями (анализ жировой ткани в зоне интереса - андройдной и гиноидной, а также с исключением или включением костей черепа в анализ).

При ДРА проводится двухпространственное измерение МПК, показатели выражаются в граммах на площадь сканированного региона ($\text{г}/\text{см}^2$). Данный показатель МПК не является истинным волюметрическим значением, так как в нем нет информации о толщине кости. Кости с большой шириной и высотой также обычно имеют большую толщину. Также могут возникнуть проблемы при динамической оценке ребенка со скачком роста.

В ряде педиатрических исследований особое внимание обращалось на низкий рост обследуемых при оценке измерений, полученных при ДРА. В связи с этим на последних моделях денситометров проводится анализ показателей МПК и количественного состава тела с учетом роста ребенка. Также был добавлен учет таких показателей, как костный возраст обследуемого и стадия пубертата по Tanner. При последующем пересчете с учетом вышеуказанных показателей были получены значимые отличия при интерпретации результатов обследования.

Необходимо отметить, что диагностика снижения костной массы у детей имеет ряд особенностей. Так как отсчет Т-критериев начинается у лиц старше 20 лет и в соответствии с критериями остеопороза он определяется по Т-критерию в сравнении с показателями МПК пиковой костной массы, а дети еще не достигли пиковой костной массы, то у них и при анализе подсчитываются только Z-критерии. В настоящее время общепринятыми считаются рекомендации Международного общества по клинической денситометрии в области исследования детей. Диагностика у детей и подростков мужского и женского пола в возрасте до 20 лет базируется на следующих рекомендациях:

- не используются Т-критерии, оцениваются Z-критерии, Т-критерий не должен появляться в распечатках заключений у лиц моложе 20 лет;
- диагностика остеопороза у детей должна основываться не только на данных денситометрии;
- термины «низкая костная плотность в соответствии с хронологическим возрастом» или «ниже ожидаемых показателей для возрастной группы» может использоваться при Z-критерии менее -2,0 стандартных отклонений;
- Z-критерии оцениваются на основании наилучших доступных педиатрических референтных баз данных, которые отражаются в заключении. В настоящее время у детей проводится оценка поясничного отдела позвоночника и композиционный анализ состава тела (оценка с учетом костного и паспортного возрастов, стадии пубертатного периода);
- до настоящего времени нет единых стандартов оценки с учетом размеров костей, костного возраста и состава те-

Таблица 10. Значения Т- и Z-критериев (ВОЗ, 1994)

Стадия остеопороза	МПК, ед. SD
Здоровая кость	-1,0
Остеопения	-1,0+ -2,5
Остеопороз без переломов	<-2,5
Остеопороз с переломами	Обычно < -2,5 + перелом позвонка

Таблица 11. Прирост показателей минеральной плотности костной ткани в детском и подростковом периодах'

Показатель	Изменения, обусловленные ростом	Влияние этнических факторов
Плотность трабекулярных костей позвонков, мг/см ³	Нет изменений в стадии пубертата I-II по Tanner; <u>далее -увеличение во время пубертатного периода</u>	Отсутствуют различия до пубертатного периода, далее - у темнокожих прирост выше на 34%, чем у светлокожих
Площадь поперечного среза, см ²	Увеличение во время пубертатного периода	Не влияют
Плотность аппендикулярных кортикальных костей, мг/см ³	Может быть повышена у девочек во время пубертатного периода	Не влияют
Площадь поперечного среза, см ²	Кортикальная область увеличивается пропорционально больше, чем средние показатели области костного поперечного среза. Во время пубертатного периода: большая периостальная оппозиция у мальчиков; большая эндостальная оппозиция у девочек	Площадь кортикального среза у светлокожих и темнокожих одинаковая, но у темнокожих больше общая площадь среза

'Адаптировано из: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Fifth Edition, 2003, ch.27, p.177.*

ла. Если проводится динамическая оценка, то детали и параметры сравнения необходимо отражать в заключении;

- нет единого соглашения о стандартах при подсчете костного минерального компонента для таких факторов, как размеры костей, стадия пубертата, созревание скелета и количественный состав тела. Если эти факторы учитываются в заключении, они должны быть четко в нем отмечены;

- исследования должны проводиться на одном аппарате, с одним модулем сканирования, программного обеспечения и анализа. Внесение изменений в модуль сканирования требуется при росте ребенка. Если вносятся изменения, они должны отражаться в заключении.

Согласно классификации ВОЗ 1994 г., значения T- и Z-критериев представлены в табл. 10.

Количественная компьютерная томография

С помощью метода количественной компьютерной томографии (ККТ) можно получить снимки с точным разграничением кости от окружающих структур.

Клиническое использование ККТ у детей было представлено в виде ряда основополагающих исследований, в результате которых были определены характерные особенности прироста МПК в детстве и подростковом периоде (табл. 11).

Биохимические маркеры костного ремоделирования

Помимо инструментальных методов, для оценки состояния минерального обмена определяются следующие показатели: сывороточный кальций, фосфор, ЩФ, экскреция кальция с мочой, метаболиты витамина D, а также показатели костного ремоделирования (табл. 12).

Рекомендуемый комплекс диагностических мероприятий, направленных на выявление и мониторинг остеопении у детей, должен включать следующие мероприятия:

- всем пациентам:
 - выявление факторов риска;
 - определение сывороточного уровня кальция, фосфора, ЩФ;
 - экскреция кальция с мочой;
 - двухэнергетическая абсорбциометрия;
- по показаниям - определение уровней:
 - метаболитов витамина D;
 - ПТГ;
 - половых гормонов (у детей пубертатного возраста с признаками гипогонадизма);
 - гормонов щитовидной железы (свободный Т4, тиреотропный гормон);
 - ИРФ-1;
- мониторинг:
 - контроль уровней кальция, фосфора;
 - контроль экскреции кальция с мочой;
 - определение уровня ЩФ (если ее уровень повышен);
 - определение маркеров костного метаболизма: если они определялись исходно, их динамику можно использовать для контроля за лечением;
 - денситометрия.

Таблица 12. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Показатели остеобластической активности (костеобразования)	Показатели остеокластической активности (костной резорбции)
Активность ЩФ (сыворотка): Общая ЩФ Костная ЩФ	Коллагеновые перекисные группы: пиридинолин(моча) и деоксипиридинолин(моча)
Остеокальцин (сыворотка)	Оксипролин (моча)
Карбокси- и аминокс-терминальные пропептиды человеческого коллагена I типа (сыворотка)	Карбокси- и аминокс-терминальные пропептиды человеческого коллагена I типа(плазма и моча)
	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (сыворотка)

Глава 4.

Рахит и рахитоподобные заболевания у детей

Рахит

Определение, этиология, факторы риска

Нарушения структуры и функции органов, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, являются причиной различных заболеваний, развивающихся в течение жизни ребенка. У детей раннего возраста в большинстве случаев встречается рахит, обусловленный нарушением регуляции фосфорно-кальциевого обмена и дефицитом витамина D (D-дефицитный младенческий рахит). Перенесенный рахит в раннем возрасте может оказать неблагоприятное воздействие на рост и развитие детей в старшем возрасте.

Изменения костной системы, аналогичные D-дефицитному рахиту, могут быть при первичных (генетически детерминированных) и вторичных заболеваниях органов, участвующих в метаболизме витамина D, патологии со стороны паращитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, легких, костной системы. В таких случаях нарушение фосфорно-кальциевого обмена трактуется как рахитоподобный синдром при основном заболевании (гипопаратиреоз, почечный тубулярный ацидоз, синдром де Тони-Добре-Фанкони и т.д.).

Рахит и рахитоподобные заболевания (тубулопатии) являются заболеваниями, которые влияют не только на рост и развитие детей, но и способствуют возникновению частых респираторных инфекций, пневмонии, гипотрофии, анемии и т.д. Младенческий рахит широко распространен у детей первых лет жизни. Включение витамина D₃ и его активных метаболитов в комплексную, патогенетически обоснованную терапию рахита и рахитоподобных заболеваний позволяет предупредить развитие значительных костных деформаций и остеопороза, а также снизить риск инвалидизации детей и подростков.

Это заболевание известно на протяжении многих столетий. Впервые в научной литературе рахит упоминается в трудах Сорана Эфесского (98-138 г. н.э.), который отметил деформации нижних конечностей и позвоночника у детей. Гален (131-201 г. н.э.) дал более полное описание рахитических изменений со стороны костной системы (включая деформацию грудной клетки у детей). Полное клиническое и патологоанатомическое описание рахита сделал английский ортопед Френсис Глиссон, чья книга «De rachitide» вышла в свет в 1650 г. По мнению Ф.Глиссона, основными факторами риска развития рахита у детей являются отягощенная наследственность и нерациональное питание матери.

Нарушения структуры и функции органов, участвующих в регуляции витамина D, фосфорно-кальциевого обмена, являются причиной различных заболеваний и синдромов гипокальциемии, развивающихся в течение дальнейшей жизни ребенка. Младенческий (D-дефицитный, классический) рахит - полифакториальное заболевание, которое относится к группе обменных болезней. В его диагностике, профилактике и лечении следует учитывать все факторы патогенеза: али-

ментарный (недостаточность и дисбаланс поступления кальция и фосфора с пищей), незрелость эндокринных органов, различные соматические заболевания и т.д. Необходимо учитывать, что генетически детерминированный или приобретенный характер нарушений минерального обмена и метаболизма витамина D определяет нозологическую принадлежность изменений фосфорно-кальциевого обмена: D-дефицитный, D-зависимый рахит, D-резистентный, фенобарбиталовый и т.д. Ведущее значение в генезе D-дефицитного рахита имеет эндогенный или экзогенный дефицит витамина D и его метаболитов с последующим уменьшением поступления кальция из кишечника. Наиболее существенными звеньями патогенеза рахита являются: нарушения образования холекальциферола в коже и регуляции фосфорно-кальциевого обмена в печени и почках, а также недостаточное поступление витамина D с пищей.

Метаболиты витамина D оказывают влияние не только на функцию энтероцитов, но и на клетки других органов. Поэтому длительный дефицит витамина D характеризуется патологическими изменениями многих органов и систем, которые могут сохраняться длительное время (табл. 13).

Помимо изменений, указанных в табл. 13, получены данные, свидетельствующие об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы в условиях дефицита витамина D: при эхокардиологических исследованиях, проведенных у детей с тяжелым рахитом, выявлена дисфункция левого желудочка.

Последствия дефицита витамина D и его метаболитов могут быть доминирующей причиной ухудшения течения таких заболеваний, как анемия, пневмония, различных наследственных и приобретенных остеопатии при заболеваниях почек и эндокринных органов. У детей старшего возраста и подростков заслуживают внимания сохраняющаяся мышечная гипотония и вегетативная дисфункция.

Для своевременной диагностики рахита у детей раннего возраста и выбора индивидуальной терапии необходим анализ факторов, предрасполагающих к развитию у них нарушений фосфорно-кальциевого обмена. В табл. 14 суммированы факторы, способствующие развитию рахита у детей.

Таблица 13. Последствия дефицита витамина 1,25(OH)₂D₃ (A.Fourmier, 1984)

Органы и системы	Последствия дефицита витамина D
Кости и костный мозг	Остеопороз, остеомаляция, миелофиброз, анемия, миелоидная дисплазия
Желудочно-кишечный тракт	Снижение абсорбции кальция, фосфора, магния, гепатолиенальный синдром; нарушение моторики желудочно-кишечного тракта
Лимфоидная система	Угнетение иммунитета за счет снижения активности синтеза интерлейкинов 1, 2, фагоцитоза, продукции интерферона; недостаточная экспрессия Ia-антигена, реализующая предрасположенность к atopии
Мышечная система	Мышечная гипотония, судороги (спазмофилия)

Со стороны матери	Со стороны ребенка
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст < 17 и > 35 лет • Токсикозы беременности • Экстрагенитальная патология (заболевания обмена веществ, желудочно-кишечного тракта, почек) • Дефекты питания во время беременности и лактации (дефицит белка, кальция, фосфора, витаминов D, В₁, В₂, В₆) • Несоблюдение режима дня (недостаточная инсоляция, гиподинамия) • Осложненные роды • Неблагополучные социально-экономические условия 	<ul style="list-style-type: none"> • Время рождения (чаще болеют дети, рожденные с июня по декабрь) • Недоношенность, морфо-функциональная незрелость • Большая масса при рождении (больше 4 кг) • «Бурная» прибавка в массе в течение первых 3 мес жизни • Раннее искусственное вскармливание • Дети, получающие в виде прикорма углеводную пищу • Недостаточное пребывание на свежем воздухе • Недостаточный двигательный режим • Заболевания кожи, печени, почек, синдром мальабсорбции • Частые острые респираторные вирусы и кишечные инфекции • Прием противосудорожных препаратов

Заболеваемость рахитом выше в осеннее и зимнее время года, особенно у детей, проживающих в регионах с недостаточной инсоляцией, облачностью, частыми туманами или в районах экологического неблагополучия (задымленность атмосферного воздуха).

Рахит чаще развивается у детей, родившихся либо у юных матерей (моложе 17 лет), либо у женщин в возрасте старше 35 лет. Огромное значение для формирования нарушений фосфорно-кальциевого обмена у ребенка имеет несбалансированное питание беременной женщины по основным пищевым нутриентам (белок, кальций, фосфор, витамины D, В₁, В₂, В₆). Рахит чаще развивается у детей, матери которых во время беременности недостаточно пребывали на солнце, мало двигались, имели экстрагенитальные заболевания.

К развитию рахита также предрасполагают следующие состояния:

- заболевания кожи, при которых изменяется синтез холекальциферола;
- синдром нарушенного переваривания и всасывания, следствием которого является снижение абсорбции кальция, фосфора, витамина D в кишечнике;
- болезни печени и почек, при которых нарушается образование активных метаболитов витамина D.

В настоящее время установлена генетически детерминированная предрасположенность к D-дефицитному рахиту, которая при равных условиях питания, ухода и профилактики определяет развитие разных по степени тяжести вариантов заболе-

Фоновые состояния	Сопутствующая патология
<ul style="list-style-type: none"> • Отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена • Недоношенность • Морфофункциональная незрелость • Внутриутробная гипотрофия • Дети из двоен или от повторных родов с малыми промежутками между ними • Вскармливание неадаптированными молочными смесями • Снижение двигательной активности (тугое пеленание, длительная иммобилизация) 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.) • Применение антиконвульсивных препаратов у детей с судорожным синдромом • Хроническая патология печени, желчевыводящих путей, почек • Частые острые респираторные заболевания • Распространенное поражение кожи

вания (от минимальных до тяжелых). В постнатальном периоде большую роль в развитии рахита играет однообразная молочно-растительная пища (каши на молоке, у более старших детей - пища, богатая неочищенными злаками, бобовыми). Известно, что в большинстве продуктов питания содержится недостаточное количество витамина D для поддержания нормального баланса кальция и фосфора, особенно в период интенсивного роста детей. Однако не установлена прямая связь между количественной разницей в пище витамина D, кальция и фосфора и развитием рахита. В настоящее время сформированы группы риска по развитию рахита (табл. 15).

Классификация

Согласно классификации 1990 г., рахит разделяют следующим образом:

- 1) по степени тяжести:
 - рахит легкой степени;
 - рахит средней степени тяжести;
 - тяжелый рахит;
- 2) по течению:
 - острое течение;
 - подострое течение;
 - рецидивирующее течение;
- 3) периоды развития рахита:
 - разгар;
 - стихание;
 - реконвалесценция;
 - остаточные явления.

Рахит легкой степени тяжести характеризуется следующими нарушениями:

- со стороны центральной и вегетативной нервной системы: беспокойство, пугливость, раздражительность, вздрагивание, потливость, появление красного дермографизма;
- со стороны мышечной системы: гипотония мышц, запоры;
- со стороны костной системы: небольшая податливость краев большого родничка.

Рахит средней степени тяжести характеризуется выраженными изменениями:

- костная система: формирование остеопороза и остеомаляции, появление теменных бугров, рахитических «четок», деформация грудной клетки, расширение нижней апертуры грудной клетки с втяжением ребер (гarrisонова борозда);
- мышечная система: выраженная гипотония мышц, так называемый лягушачий живот;
- метаболические нарушения: ацидоз, снижение уровней кальция, фосфора, усиление перекисного окисления липидов и др.

При тяжелом рахите характерны следующие изменения:

- костная система: размягчение костей основания черепа, появление запавшего переносья, экзофтальм, «олимпийский лоб», грубая деформация грудной клетки («куриная грудь», «грудь сапожника»), деформация позвоночника (рахитический кифоз), утолщение эпифизов костей предплечья («рахитические браслеты») и фаланг пальцев («нити жемчуга»), деформации трубчатых костей нижних конечностей (X-образные или O-образные). У детей, больных рахитом, также нарушается время и порядок прорезывания зубов;
- мышечная система: выраженная мышечная гипотония, увеличение в объеме живота («лягушачий живот»);

- другие внутренние органы и системы: возможно развитие гипохромной анемии, связанной не только с дефицитом железа, но и со структурно-функциональными изменениями мембран эритроцитов; нарушения статических, моторных функций (дети не могут садиться, вставать, ходить).

Течение рахита

Острое течение рахита наблюдается у детей первых 6 мес, родившихся с массой тела более 4 кг, или у детей с большой ежемесячной прибавкой массы тела, не получавших профилактику витамином D. Для острого течения рахита характерны быстрое нарастание выраженности симптомов и преобладание процессов остеомалации над процессами остеонидной гиперплазии.

Подострое течение рахита наблюдается у детей с внутриутробной или постнатальной гипотрофией, недоношенных или получивших недостаточную профилактическую дозу витамина D в первые 6 мес жизни. Для подострого течения рахита характерны более медленное развитие заболевания и преобладание симптомов остеонидной гиперплазии над процессами остеомалации.

Рахит с подострым течением может сопровождаться обострением у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями.

Рецидивирующее течение рахита характеризуется периодами клинического улучшения и ухудшения течения заболевания (на фоне различных соматических заболеваний, изменения условий ухода и вскармливания младенцев).

Клиническая картина начального периода рахита. Начальные симптомы рахита чаще появляются в возрасте 1-2 мес, а развернутая клиническая картина - к 3-6 мес. Характерно последовательное появление симптомов поражения отдельных органов, в том числе и костной системы (табл. 16, 17).

Длительность начального периода обычно колеблется от 2-3 нед до 2-3 мес и зависит от условий жизни ребенка и факторов, способствовавших развитию рахита. На фоне лечения при устранении причин, предрасполагающих к рахиту, заболевание может закончиться через несколько недель полным выздоровлением.

Органы и системы	Проявления
Центральная и вегетативная нервная система	Беспокойство, пугливость, раздражительность, вздрагивание при ярком свете или звуке, нарушение сна, потливость (липкий пот), красный дермографизм
Кожа	Повышенная влажность, снижение тургора, упорная потница, облысение затылка
Мышечная система	Мышечная гипотония, появление запоров
Костная система	Небольшая податливость краев большого родничка

Лабораторные и инструментальные данные	Характер изменений
Биохимические изменения	Нормальный уровень кальция, нормо- или гипофосфатемия Увеличение ЦЩФ в крови Метаболический ацидоз Гиперфосфатурия
Рентгенологические изменения	Обычно отсутствуют
Денситометрия	Остеопения

Клиническая картина периода разгара заболевания. В случае поздней диагностики и/или отсутствия эффективного лечения появляются более выраженные рахитические костные изменения, причем больше поражаются те кости, рост которых был наиболее интенсивен к моменту развития заболевания. Ранним симптомом нарушений со стороны костной системы у детей в первые 6 мес жизни является краниотабес (чаще размягчаются края теменных костей и чешуя затылочной кости, реже изменяются другие кости свода черепа). Может быть податливостью по ходу черепных швов, краев родничка. Другим симптомом поражения костей является появление «четок» на ребрах (утолщения остеоидной ткани в области костно-хрящевых соединений на VII—X ребрах), которые образуются на 3—4-м месяце жизни. У больных рахитом отмечается позднее закрытие родничков и швов. Зубы прорезываются с опозданием у детей с ранним развитием рахита. В случае более позднего развития рахита зубы прорезываются беспорядочно или с большими промежутками во времени. Могут быть дефекты эмали с ранним развитием кариеса.

Во втором полугодии жизни, в период развернутой картины рахита, при нарастании нагрузки на кости появляются рахитические изменения позвоночника (кифоз, сколиоз, лордоз), со стороны грудной клетки (развернутость нижней апертуры грудной клетки с появлением характерной гаррисоновой борозды и деформации грудной клетки по типу «груди сапожника», «куриной груди»), костей таза (плоский или клювовидный таз), нижних конечностей (X-образные или O-образные ноги) (табл. 18, 19).

В периоды реконвалесценции и остаточных явлений (табл. 20) в зависимости от тяжести заболевания формируются и сохраняются костные деформации. При тяжелом рахите имеют место резкие искривления нижних конечностей, которые при отсутствии адекватного лечения обычно появляются в конце первого - начале второго года жизни. Разрастания

Органы и системы	Проявления
Центральная и вегетативная нервная система	Усиление потливости Нарастание общей слабости Отставание в психомоторном развитии Эмоциональная лабильность
Мышечная система	Мышечная гипотония (возможно усиление запоров) Лабильность суставов «Лягушачий живот» Высокое стояние диафрагмы
Костная система	Краниотабес Уплотнение затылка Квадратная форма черепа Увеличение лобных, затылочных бугров «Олимпийский лоб» Седловидный нос Нарушение прорезывания зубов (несвоевременное и неправильное) Нарушение прикуса Деформация грудной клетки и позвоночника («груди сапожника», «куриная грудь», кифоз, лордоз, сколиоз); развернутость нижней апертуры грудной клетки (гаррисонова борозда) Искривление длинных трубчатых костей Плоскоррахитический таз «Четки» на ребрах «Браслетки» в области запястья «Нити жемчуга» в межфаланговых суставах пальцев рук Оссалгия

Лабораторные и инструментальные данные	Характер изменений
Биохимические изменения	Снижение уровней кальция и фосфора в крови, а также увеличение ЩФ Ацидоз Нормо- или гипофосфатурия
Рентгенологические и денситометрические изменения	Остеопороз, бокаловидные расширения метафизов, размытость и нечеткость зон предварительного обызвествления

Органы и системы	Проявления
Центральная и вегетативная нервная системы	Улучшение самочувствия Восстановление сна Уменьшение потливости
Мышечная система	Мышечная гипотония уменьшается Повышенная подвижность суставов
Костная система	Квадратная форма черепа «Олимпийский лоб» Седловидный нос Несвоевременное и неправильное прорезывание зубов, дефекты эмали, кариес, нарушение прикуса Деформации грудной клетки и позвоночника; развернутость нижней апертуры Плоскорихитический таз Искривление длинных трубчатых костей «Четки» на ребрах; «браслетки» в области запястий; «нити жемчуга» в межфаланговых суставах пальцев рук
Рентгенологические изменения	Неравномерное уплотнение зон роста, остеосклероз (наряду с длительно сохраняющимся остеопорозом).

остеоидной ткани приводят к образованию вздутый, остеофитов, характерной квадратной формы черепа и «олимпийского лба». Гиперплазия костной ткани в области эпифизов трубчатых костей способствует появлению характерных рахитических «браслеток», «нитей жемчуга».

Выраженные костные деформации, изменения со стороны центральной и вегетативной нервной системы, нервно-мышечного и суставного аппаратов приводят к задержке моторного развития (дети позже начинают держать голову, переворачиваться, сидеть и ходить и т.д.).

При рахите характерны нарушения и со стороны других органов и систем. Наряду с мышечной гипотонией отмечается слабость связочного аппарата (лабильность суставов, феномен «гуттаперчевого ребенка»). Следует отметить, что мышечная гипотония и электролитные сдвиги у больных рахитом могут сопровождаться нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и появлением склонности к запорам. Гипотония мышц передней брюшной стенки приводит к образованию характерного «лягушачьего живота». В ряде случаев возможны образование грыж (паховой, пупочной) и расхождение мышц передней брюшной стенки.

Вследствие слабости дыхательной мускулатуры и деформации грудной клетки могут отмечаться функциональные изменения со стороны дыхательной системы и нарушения дыхания. Кроме того, при рахите снижаются показатели иммунного статуса, что предрасполагает к более частым воспалительным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей.

В ряде случаев вследствие выраженной мышечной гипотонии возможно расширение границ сердца. На электрокардиограмме отмечаются снижение вольтажа зубцов, удлинение интервала *P-Q*, расширение комплекса *QRS*, что требует динамического наблюдения и обследования детей. У большинства больных рахитом отмечается гипохромная анемия.

Выраженные костные деформации и нарушения со стороны других органов встречаются не всегда и характерны только для тяжелых форм, которые в последние годы встречаются нечасто и требуют проведения дифференциальной диагностики с тубулопатиями (рахитоподобными заболеваниями). Легкие же формы рахита встречаются более чем у 60% детей первого года жизни. В периоде реконвалесценции значительно улучшается общее самочувствие, исчезают вегетативные и неврологические нарушения, нормализуется содержание кальция и фосфора в крови (уровень кальция может быть несколько сниженным из-за интенсивного отложения его в костях).

Профилактика

Аntenатальная профилактика рахита предусматривает следующие мероприятия:

1. Соблюдение режима дня беременной женщиной с достаточным сном в дневное и ночное время. Прогулки на свежем воздухе не менее 2-4 ч ежедневно, в любую погоду.
2. Рациональное питание беременной (ежедневное употребление не менее 180 г мяса, 100 г рыбы (3 раза в неделю), 100 г творога, 30-40 г сыра, 300 г хлеба, 500 г овощей, 0,5 л молока или кисломолочных продуктов). Молоко можно заменить специальными молочными напитками, предназначенными для питания женщин во время беременности и лактации и предупреждающими нарушения фосфорно-кальциевого обмена у женщины и плода (или ребенка). Возможен прием поливитаминных препаратов на протяжении беременности и всего периода лактации (например, Сана-Сол для беременных и др.). Регулярный прием поливитаминных препаратов может восполнить недостаток витаминов в пище, предупредить нарушения фосфорно-кальциевого обмена в организме беременной и тем самым надежно обеспечить развивающийся плод кальцием, фосфором и витамином D.
3. Беременным женщинам из группы риска (нефропатии, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ревматизм и др.) необходимо дополнительно, начиная с 28-32-й недели беременности, назначать витамин D в дозе 400-500 МЕ в течение 8 нед вне зависимости от времени года (Кальций-Дз Никомед).
4. Зимой и весной, особенно в северных районах, возможно применение ультрафиолетового облучения, способствующего эндогенному синтезу холекальциферола. Однако начинать облучение необходимо с 0,25 биодозы, постепенно увеличивая до 2-2,5 биодозы. Минимальное расстояние - 1 метр; курс - 20-30 сеансов, ежедневно или через день.
5. Применение препаратов кальция.

Постнатальная профилактика рахита предусматривает комплекс мероприятий. Чрезвычайно важным является правильное питание ребенка. Оптимальным является грудное вскармливание при условии правильного питания кормящей женщины.

При искусственном вскармливании необходимо подобрать адаптированную молочную смесь, максимально приближенную

по составу к женскому молоку, содержащую 100% лактозы, усиливающей всасывание кальция, а также холекальциферол и сбалансированное соотношение кальция и фосфора (2:1). В молочных смесях допускается соотношение между кальцием и фосфором, равное 1,2-2 : 1, однако наилучшее соотношение 2 : 1.

Неспецифическая профилактика рахита предусматривает применение лечебной физкультуры, массажа, которые должны проводиться систематически, длительно, с постепенным и равномерным увеличением нагрузки.

Постнатальная специфическая профилактика рахита проводится препаратами витамина D, минимальная профилактическая доза которого составляет для здоровых доношенных детей раннего возраста 400-500 ЕД в сутки. Препарат назначается с 4-5-й недели жизни в осенне-зимне-весенний период с учетом условий жизни ребенка и факторов риска развития заболевания. Следует помнить, что и в летний период при недостаточной инсоляции (пасмурное, дождливое лето), особенно в северных регионах России, при вскармливании неадаптированными молочными смесями целесообразно применять профилактическую дозу витамина D. Специфическая профилактика рахита препаратами витамина D и кальция доношенным детям проводится в осенне-зимне-весенний период на первом и втором годах жизни. Детям из группы риска по рахиту рекомендуется ежедневное назначение витамина D в дозе 1000 МЕ в течение одного месяца, затем 500 МЕ в течение осенне-зимне-весеннего периода первые 1-2 года жизни (с учетом состояния ребенка).

Согласно Методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (1991 г.), недоношенным детям при I степени недоношенности витамин D назначается с 10-14-го дня жизни по 400-1000 МЕ ежедневно в течение 2 лет, исключая летний период. При недоношенности II степени витамин D рекомендуется в дозе 1000-2000 МЕ ежедневно в течение года, исключая лето, доза витамина D на 2-м году снижается до 400-1000 МЕ. Однако применение витамина D у недоношенных детей в дозе выше 500 МЕ требует систематического ежемесячного, ежеквартального контроля за экскрецией кальция с мочой.

Необходимо учитывать, что реальная суточная потребность ребенка в витамине D зависит от многих факторов, что влияет на выбор индивидуальной дозы препарата. К таким факторам относятся:

- возраст;
- генетические особенности;
- характер вскармливания;
- особенности ухода;
- время года;
- степень тяжести нарушений фосфорно-кальциевого обмена;
- состояние здоровья;
- наличие и характер сопутствующей патологии;
- климатические условия местности, где проживает ребенок.

В настоящее время для профилактики и лечения рахита применяется холекальциферол (Вигантол и др.) или его сочетание с кальцием.

В педиатрической практике препараты витамина D наиболее часто применяются с препаратами карбоната кальция (Кальций-Дз Никомед).

Детям из группы риска или получающим только грудное вскармливание для профилактики рахита может быть назна-

чен Кальций-Дз Никомед в дозе по 1 таблетке в сутки (200 МЕ витамина D₃ + 1250 мг карбоната кальция (500 мг кальция)).

Следует иметь в виду, что при синдроме нарушенного всасывания в тонкой кишке (целиакии, гастроинтестинальной форме пищевой аллергии, экссудативной энтеропатии, панкреатите, кистозной фиброзе поджелудочной железы (муковисцидозе), дизэмбриогенезе энтероцитов, хронических энтероколитах) может нарушаться всасывание масляных растворов витамина D.

Правильная профилактика рахита является обязательным компонентом коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у растущего ребенка.

Лечение

В настоящее время для лечения D-дефицитного рахита предложены различные дозы, в основном, витамина D₃ (холекальциферол). Препараты активных метаболитов используются для лечения первичного и вторичного остеопороза у детей старшего возраста.

Лечебные мероприятия при рахите предусматривают:

- восстановление фосфорно-кальциевого обмена;
- нормализацию процессов перекисного окисления липидов;
- ликвидацию метаболического ацидоза, гипокалиемии;
- устранение дефицита витамина D.

Для достижения необходимого эффекта лечение рахита должно включать:

- организацию правильного режима дня ребенка (ежедневно дети должны пребывать на свежем воздухе не менее 2-3 ч, а помещение, где находится ребенок, необходимо регулярно проветривать);
- сбалансированное и адаптированное питание;
- назначение препаратов витамина D и кальция;
- гигиенические ванны и обтирания, обливания, массаж, лечебную физкультуру (после снижения активности рахита).

Подбор доз витамина D проводится в соответствии с особенностями клинической картины рахита, степени его тяжести и динамики заболевания. Дозы и длительность терапии рахита весьма переменчивы и зависят от многих факторов, в том числе и индивидуальных особенностей организма.

Для лечения D-дефицитного рахита рекомендуется введение 2500-5000 МЕ витамина D в сутки в течение 30-45 дней с последующим снижением дозы витамина D до профилактической (500 МЕ), которая назначается ежедневно в течение 2 лет и на третьем году жизни в зимнее время. Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения Кальций-Дз Никомед у детей раннего возраста с рахитом, показали, что препарат оказывает нормализующее действие на активность ЩФ, уровень кальция в крови и его экскрецию с мочой. При лечении рахита у детей первого года жизни рекомендуется прием одной таблетки Кальций-Дз Никомед Форте с лимонным вкусом и 1000-1500 МЕ водного раствора витамина D (2-3 капли) в зависимости от степени тяжести рахита. Продолжительность курса лечения - 30-45 дней. Далее назначается профилактическая доза - 1 таблетка Кальций-Дз Никомед Форте с лимонным вкусом в течение года, кроме летних месяцев. Профилактика проводится в течение 1-2 лет в зависимости от возраста ребенка и состояния его здоровья.

При исследовании безопасности Кальций-Д₃ Никомед было отмечено, что препарат не вызывает усиления образования основных кристаллообразующих субстанций - оксалатов и уратов. Более того, при исходной гипероксалурии отмечается нормализация оксалатно-кальциевого обмена, что проявляется уменьшением суточной экскреции оксалатов с мочой и выраженным снижением частоты оксалатно-кальциевой кристаллурии. В результате применения Кальций-Д₃ Никомед значительно снижается активность кристаллизации, выявляемой с помощью «Литос-системы» и, следовательно, риск образования конкрементов сводится к минимуму.

Для контроля за динамикой остеопенического синдрома на фоне применения препаратов кальция и витамина D у детей раннего возраста наиболее доступными тестами являются определение кальций-креатининового индекса и оксипролина в утренней порции мочи. При этом положительная динамика указанных тестов может быть выявлена через 3 нед от начала применения препаратов.

В период лечения витамином D обнаружение у ребенка, особенно с отягощенной наследственностью по мочекаменной болезни и кальциурии, снижения антикристаллообразующей способности мочи, положительной пробы Сулковича, оксалатной и (или) фосфатной, кальциевой кристаллурии является основанием для коррекции дозы витамина D.

Наряду с витамином D при лечении рахита назначаются препараты кальция, особенно недоношенным детям, получающим естественное вскармливание. Они используются в первом и втором полугодиях жизни в течение 3 нед. Доза определяется тяжестью течения рахита и степенью остеопороза или остеопении. Детям второго года жизни из группы риска рекомендуется не только диета, обогащенная кальцием, но и прием препаратов, содержащих его и витамин D, в осенне-зимний период.

Особое значение имеет применение антиоксидантов в остром периоде рахита и во время интеркуррентных заболеваний. Наиболее оправданным является применение токоферола в чистом виде или в сочетании с витамином С, бета-каротином и (или) глютаминовой кислотой. Для уменьшения вегетативных нарушений и мышечной гипотонии назначаются калий-содержащие препараты (например, Панангин или Аспаркам), а также глицин в течение 3-4 нед.

Восстановительная терапия включает массаж и ЛФК, которые назначаются через 2 нед после начала медикаментозной терапии, бальнеолечение (хвойные, соленые ванны - 10-15 процедур на курс лечения). Лечение проводится 2-3 раза в год.

Клинико-лабораторные, ультразвуковые и денситометрические исследования свидетельствуют о необходимости длительного наблюдения (не менее 3 лет) за детьми, перенесшими рахит. Они подлежат динамическому ежеквартальному осмотру, а рентгенография костей проводится только по показаниям.

Рахит не является противопоказанием для проведения профилактических прививок. Через 2-3 нед после начала терапии возможно проведение вакцинации.

Рахитоподобные заболевания

В педиатрической практике врачу нередко приходится встречаться с рахитоподобными заболеваниями (РПЗ), клинические проявления которых сходны с витамин D-дефицитным рахитом. Фенотипическое сходство этих болезней приво-

дит к поздней диагностике, развитию тяжелых костных деформаций, инвалидизации и ограничению социальной адаптации детей.

Группа РПЗ включает четыре основные нозологические формы: витамин D-резистентный рахит, витамин D-зависимый рахит, почечный канальцевый ацидоз и болезнь де Тони-Дебре-Фанкони.

Витамин D-резистентный рахит

Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет) - наследственное заболевание, развитие которого связано с дефицитом фосфатов в организме ребенка, приводящее в большинстве случаев к формированию рахитоподобных изменений скелета.

Его частота в детской популяции составляет примерно 1 : 12 000.

Классический тип наследования заболевания - доминантный, сцепленный с X-хромосомой. В настоящее время выделено несколько типов мутаций в этом гене, что определяет клинико-генетический полиморфизм этого заболевания.

Ведущими признаками D-резистентного рахита являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей, общий остеопороз и задержка роста ребенка. Интеллект детей, как правило, не страдает. Заболевание характеризуется выраженным клинико-биохимическим полиморфизмом. Характерными биохимическими признаками заболевания являются низкий уровень фосфатов в крови, значительная их экскреция с мочой при нормальном уровне кальция в крови.

Для ранней диагностики наследственного гипофосфатемического рахита разработаны две диагностические программы - минимальная и максимальная (табл. 21).

Лечение направлено на ликвидацию дефицита неорганических фосфатов в организме и уменьшение их потерь с мочой. Для этого используются витамин D, его активные метаболиты, препараты кальция и фосфора, а также лекарственные средства, улучшающие их усвоение в кишечнике и почках. Определение дозы препаратов проводится индивидуально-

Таблица 21. Диагностические программы для выявления витамин D-резистентного рахита

Минимальная (для детских поликлиник)	Максимальная (для детских стационаров и специализированных отделений)
<ul style="list-style-type: none"> • При сборе анамнеза необходимо выяснить данные о наличии рахитоподобного заболевания у родителей и родственников • Рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей определяет активность процесса • Клинический анализ мочи • Проведение пробы Сулковича • Определение суточной экскреции кальция с мочой • Определение суточной экскреции фосфатов с мочой • Проведение скрининг-тестов на гипераминоацидурию (тест на аминокислоты, тест на пролин, йод-азидная проба на цистин) • Ультразвуковое исследование почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение показателей кальция и фосфора в крови • Определение показателей активности ЩФ сыворотки крови • Исследование показателей 25(OH)D₃ и 1,25(OH)D₃ в крови (по показаниям) • Определение уровня калия и натрия в крови • Определение остаточного азота и мочевины в крови • Исследование уровней кальция и фосфора в крови у родителей • Определение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой • Проведение пробы Зимницкого • Исследование суточной экскреции глюкозы с мочой • Определение клиренса эндогенного креатинина • Проведение экскреторной урографии

Таблица 22. Средние лечебные суточные дозы витамина D (МЕ/кг), используемые в терапии рахитоподобных заболеваний

Возраст, г ^a Д ^{b1}	Дозы витамина D (МЕ/кг/сут), применяемые в лечении РТЗ			
	витамин D-резистентный рахит	витамин D-зависимый рахит	болезнь де Тони-Дебре-Фанкони	почечный канальцевый ацидоз
0-3	7000-6000	4000-3000	4000-2000	3000-2000
4-7	6500-4000	3500-2000	7000-2000	4500-2000

но путем подбора адекватной дозы под контролем биохимических показателей кальция и фосфора крови и мочи. Ориентировочные суточные дозы препаратов витамина D представлены в табл. 22.

Начальные дозы витамина D составляют 10 000-15 000 МЕ в сутки. Их повышение должно осуществляться под контролем содержания кальция и неорганических фосфатов в крови и моче, активности ЩФ крови, определение которых должно проводиться каждые 10-14 дней. Увеличение уровня неорганических фосфатов в крови, снижение клиренса фосфатов мочи и показателей активности ЩФ, а также восстановление структуры костной ткани по рентгенологическим данным дает основание не изменять дозу витамина D. Максимальные дозы препаратов колеблются от 50 000 МЕ до 300 000 МЕ в сутки.

Ряд лекарственных средств оказывает отрицательное действие на механизм образования и фармакологический эффект витаминов группы D - антиконвульсанты, кортикостероидные препараты, антибиотики, слабительные средства, снотворные препараты и др.

Для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма могут также использоваться биологически активные метаболиты витамина D (Этальфа, Оксидевит и др.) в суточной дозе 0,25-2 мкг. Препараты витамина D назначаются на длительное время (годы).

Противопоказаниями для терапии витамином D и его метаболитами являются:

- индивидуальная непереносимость витамина D;
- выраженная гиперкальциурия (более 3,5-4 ммоль/сут);
- отсутствие признаков резорбции костной ткани по данным лабораторных и рентгенологических исследований.

Обязательным условием эффективного лечения заболевания является назначение в комплексе с витамином D неорганических фосфатов в дозах 70-100 мг/кг (по фосфору) в качестве мембраностабилизаторов и фармакологических средств для уменьшения побочных явлений витамина D, а также улучшения процессов минерализации костной ткани.

При наличии выраженных деформаций нижних конечностей показано хирургическое лечение (корректирующие остеотомии). Обязательным условием для проведения хирургического лечения является достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение не менее 2 лет.

Профилактика заболевания базируется на данных медико-генетического прогноза заболевания, который определяется типом наследования патологии: при X-сцепленном типе наследственной передачи болезни риск определяется полом ребенка и наличием болезни у матери или отца. В случае заболевания отца все его сыновья будут здоровы (X-сцепленное наследование), а 50% дочерей будут больны. Если данным заболеванием страдает мать, то 50% ее потомков независимо от пола будут иметь аналогичное заболевание. При ауто-

сомно-доминантном типе наследования 50% потомков будут иметь признаки подобного заболевания.

Витамин D-зависимый рахит

Витамин D-зависимый рахит - генетическая патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 25% случаев обнаруживается кровное родство родителей. Выделяют 2 типа витамин D-зависимого рахита: 1-й тип связан с дефицитом 25-оксихолекальциферол-1-гидроксилазы почек и недостаточным образованием в организме 1,25-диоксихолекальциферола; 2-й тип обусловлен нечувствительностью рецепторов органов-мишеней к 1,25-диоксихолекальциферолу, синтез данного метаболита не нарушен.

В настоящее время известны локусы хромосом обоих типов заболевания: 1-й тип локализован на хромосоме 12q14, а 2-й тип - в районе 12q12-q14.

Патология проявляется в первые 3-5 мес жизни ребенка, и течение заболевания носит прогрессирующий характер, несмотря на раннее начало профилактики рахита или стандартное антирахитическое лечение. Реже заболевание может манифестировать в возрасте 5-6 лет или позже.

Первые клинические признаки витамин D-зависимого рахита характеризуются функциональными изменениями центральной нервной системы (потливость, нарушения сна, вздрагивания и др.), к которым позднее присоединяются костные изменения (деформации нижних конечностей, грудной клетки, черепа, рахитические «четки», «браслетки»). Иногда у детей наблюдаются кратковременные судороги, нередко провоцируемые гипертермией.

При рахите 2-го типа к вышеприведенной клинической картине часто присоединяется тотальное облысение, которое наступает в возрасте 14-16 мес.

Лабораторными маркерами являются: низкий уровень общего кальция сыворотки (1,7-2,0 ммоль/л); нормальный или

Таблица 23. Диагностические программы для выявления витамин D-зависимого рахита

Минимальная (для детских поликлиник)	Максимальная (для детских стационаров и специализированных отделений)
<ul style="list-style-type: none"> • При сборе анамнеза необходимо акцентировать внимание на наличии кровнородственного брака, наличии аналогичного заболевания у родителей и родственников • Рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей определяет активность процесса • Клинический анализ мочи (протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия) • Проведение пробы Сулковича • Определение суточной экскреции кальция с мочой • Проведение скрининг-тестов на гипераминоацидурию (тест на аминокислоты, тест на пролин, йод-азидная проба на цистин) • Скрининг-тест на глюкозурию и гипераминоацидурию (глюкозотест, тест на альфа-аминоазот) • Исследование аминокислотного спектра мочи (при оснащении лаборатории аминокислотным анализатором) • Ультразвуковое исследование почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение показателей кальция и фосфора крови • Определение показателей активности ЩФ сыворотки в крови • Исследование показателей 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃ в крови • Определение уровня калия и натрия в крови • Исследование уровней ПТГ, кальцитонина, остеокальцина (по показаниям) • Определение остаточного азота и мочевины в крови • Исследование уровня кальция и фосфора в крови у родителей • Определение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой • Проведение пробы Зимницкого • Исследование суточной экскреции глюкозы с мочой • Определение клиренса эндогенного креатинина • Проведение экскреторной урографии

слегка сниженный уровень неорганических фосфатов в сыворотке крови (0,8-0,9 ммоль/л), повышенная активность ЩФ крови, значительное уменьшение экскреции кальция с мочой (до 0,3-0,6 ммоль/сут при норме 1,5-3,5 ммоль/сут), генерализованная гипераминоацидурия (суточная экскреция аминокислот с мочой может достигать 1-1,5 г).

Для ранней диагностики витамин D-зависимого рахита также предложены две диагностические программы (табл. 23).

Терапия направлена на ликвидацию дефицита 1,25-дигидроксивитамина-Оз для чего используется препарат Этальфа. Суточные дозы составляют от 0,5 до 3 мкг при 1-м типе заболевания и 2-10 мкг в сутки - при 2-м типе.

Возможно применение витамина D, но клиническая эффективность его менее выражена. Начальные дозы составляют 10 000-15 000 МЕ, максимальные - 40 000-60 000 МЕ в сутки.

В комплекс лечебных мероприятий включаются препараты кальция и фосфора, витамины А, С, Е, цитратные смеси курсами по 3-5 мес.

При поздней диагностике, когда уже развились выраженные костные деформации нижних конечностей, затрудняющие передвижение больных, показано оперативное лечение (корректирующие остеотомии), одним из важнейших условий успешного проведения которого является стойкая клинко-лабораторная ремиссия заболевания в течение 1,5-2 лет.

Почечный канальцевый ацидоз

Почечный канальцевый ацидоз - гетерогенная группа наследственных заболеваний почек, характеризующихся нарушением равновесия кислот и оснований вследствие либо повышенных потерь щелочных соединений - бикарбонатов (почечный ацидоз проксимального типа), либо задержки ионов водорода в организме (почечный канальцевый ацидоз дистального типа).

Выделяют три генетические формы проксимального почечного канальцевого ацидоза (почечный канальцевый ацидоз 2-го типа), связанные с мутациями генов в локусе хромосомы 4q21 (аутосомно-рецессивная форма с глаукомой и кератопатией); в локусе хромосомы 8q22 (аутосомно-рецессивная форма с остеопетрозом) и с неизвестной локализацией мутантного гена (семейная аутосомно-доминантная форма).

Клинические проявления почечного канальцевого ацидоза проксимального типа наблюдаются чаще у детей в возрасте от 1,5 до 3 лет. В клинической картине отмечается задержка физического развития, главным образом темпов роста, снижение темпов психомоторного развития, дефекты эмали зубов. Редко наблюдаются изменения скелета, нефрокальциноз и/или нефролитиаз. Наблюдаются формы заболевания, сопровождающиеся катарактой, глаукомой или остеопорозом.

Диагностическими лабораторными маркерами являются повышение уровня хлоридов до 130-135 ммоль/л (при норме 95-107 ммоль/л), определение равновесия кислот и оснований и выявление компенсированного метаболического ацидоза в крови, реакция мочи имеет тенденцию к щелочной (что обусловлено повышенной экскрецией бикарбонатов).

Целью лечения проксимальной формы является восполнение потерь бикарбонатов с мочой (гидрокарбонат или цитрат натрия), эффективно комбинированное применение с гипоти-

азидом, повышающим реабсорбцию бикарбоната натрия в почечных канальцах.

Почечный канальцевый ацидоз дистального типа (синдром Лайтвуда-Батлера-Олбрайта) в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако нередко наблюдаются спорадические случаи, обусловленные, вероятно, новыми мутациями. Заболевание является генетически гетерогенным состоянием. В настоящее время выделяют три генетические формы, связанные с мутациями в локусе хромосомы 17q21-q22 (аутосомно-доминантная форма), в локусе хромосомы 7q21-q22 (аутосомно-рецессивная форма) и в локусе хромосомы 2cen-q13 (аутосомно-рецессивная форма с нейросенсорной глухотой).

Накопление водородных ионов в крови при данном варианте заболевания приводит к развитию метаболического ацидоза. Эти нарушения способствуют расстройству фосфорно-кальциевого обмена, гиперкальциурии, снижению почечной экскреции титруемых кислот, цитратных соединений, аммиака и отложению кальциатов в почечной паренхиме (развитие нефрокальциноза).

Клинические проявления отличаются выраженным полиморфизмом. Первые признаки болезни обнаруживаются часто в первые 12 мес жизни в виде снижения аппетита, полиурии, полидипсии, быстрой утомляемости. Дети рано начинают отставать в физическом развитии. На втором году жизни появляются изменения скелета в виде рахитических деформаций, в частности вальгусных деформаций нижних конечностей, часто развивается множественный кариес зубов, выпадение или рассасывание уже прорезавшихся зубов. К двум годам формируется развернутый симптомокомплекс болезни. При поздней манифестации (в 6-8-летнем возрасте) пер-

Таблица 24. Диагностика программы для выявления почечного канальцевого ацидоза

Минимальная (для детских поликлиник)	Максимальная (для детских стационаров и специализированных отделений)
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнестические данные (наличие аналогичного заболевания у родителей и родственников, ранняя смерть детей от хронической почечной недостаточности, мочекаменная болезнь, низкорослость) • Обнаружение рахитических изменений • Определение суточного количества принятой жидкости и суточного диуреза • Рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей (определяет активность процесса) • Клинический анализ мочи • Проведение пробы Сулковича • Определение характера реакции мочи в утренней порции • Определение суточной экскреции кальция с мочой • Проведение скрининг-тестов на гипераминоацидурию (тест на аминокислоты, тест на пролин, йод-азидная проба на цистин) • Скрининг-тест на глюкозурию и гипераминоацидурию (глюкотест, тест на альфа-аминоазот) • Ультразвуковое исследование почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение показателей кальция и фосфора в крови • Определение показателей активности ЩФ сыворотки крови • Определение остаточного азота и мочевины в крови • Определение реакции утренней порции мочи (рН мочи) • Определение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой • Проведение пробы Зимницкого • Определение клиренса эндогенного креатинина • Проведение экскреторной урографии

выми признаками болезни являются полиурия, анорексия, отставание в росте. Существуют формы заболевания, протекающие с нейросенсорной глухотой.

Лабораторными маркерами являются метаболический ацидоз, умеренная гипофосфатемия (0,9-1,0 ммоль/л) и гипокальциемия (менее 2,2 ммоль/л), повышение активности ЩФ крови, низкий уровень экскреции титруемых кислот (до 25-30 ммоль/сут/ст.пов.тела) и аммиака с мочой, высокий pH мочи (6,7-7,1), гиперкальциурия и в ряде случаев умеренная протеинурия и лейкоцитурия. На экскреторных урограммах выявляются множественные конкременты, расположенные не только в собирательной системе, но и в паренхиме почек (нефролитиаз и нефрокальциноз). Рентгенологические изменения костной ткани при почечном канальцевом ацидозе характеризуются системным остеопорозом, нарушением структуры зон препараторного роста и др.

Для ранней диагностики почечного канальцевого ацидоза разработаны соответствующие диагностические программы (табл. 24).

Лечение почечного канальцевого ацидоза дистального типа проводится по трем направлениям:

- 1) коррекция метаболического ацидоза,
- 2) лечение остеопороза,
- 3) профилактика осложнений.

Для коррекции метаболического ацидоза проводится щелачивающая терапия. Она включает в себя назначение щелочных минеральных вод и бикарбонатов. Минеральная вода назначается в теплом виде по 200-500 мл 4 раза в сутки. Могут использоваться лекарственные препараты - Калинор, цитратные смеси (раствор назначается в суточной дозе 50-100 мл в три приема), димефосфон в виде 15% раствора, который назначается из расчета 30 мг/кг/сут, или 1 мл 15% раствора на 5 кг массы тела. Суточная доза разделяется на три приема.

У пациентов с сопутствующим оксалатно-кальциевым нефролитиазом необходимо применение окиси магния 200-250 мг/сут курсами по 3-4 нед в течение длительного времени (2-3 года). С целью предупреждения нефрокальциноза целесообразно исключить из рациона продукты, богатые оксалатами (щавель, шпинат, томаты, шоколад и др.).

При тяжелых костных деформациях нижних конечностей, сопровождающихся затруднениями при ходьбе, может быть рекомендована хирургическая коррекция костных деформаций (остеотомии) при достижении клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания в течение 1-2 лет.

Болезнь де Тони-Добре-Фанкони

Болезнь де Тони-Добре-Фанкони (глюкофосфаминный диабет) является наиболее тяжелой формой среди наследственных тубулопатий смешанного типа. Она представляет собой патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характер генетического дефекта и первичного биохимического продукта остаются неизвестными.

Основные клинические проявления наблюдаются уже в первый год жизни ребенка: повышенная жажда (полидипсия), полиурия, иногда длительный субфебрилитет, рвота. На втором году жизни выявляются резкое отставание физического развития и костные деформации. Развернутый клинический

Таблица 25. Диагностические программы для ранней диагностики болезни де Тони-Добре-Фанкони

Минимальная (для детских поликлиник)	Максимальная (для детских стационаров и специализированных отделений)
<ul style="list-style-type: none"> • Наличие аналогичного заболевания у родителей и родственников • Клинический анализ мочи (протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия) • Рентгенография трубчатых костей конечностей (определяет активность процесса) • Проведение пробы Сулковича • Определение суточной экскреции кальция с мочой • Проведение скрининг-тестов на гипераминоацидурию (тест на аминокислоты, тест на пролин, йод-азидная проба на цистин) • Скрининг-тест на глюкозурию и гипераминоацидурию (глюко-тест, тест на альфа-аминоазот) • Ультразвуковое исследование почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение показателей кальция и фосфора в крови • Определение показателей активности ЩФ сыворотки крови • Исследование показателей 25(OH)D₃ и 1,25(OH)D₃ в крови (по показаниям) • Определение уровней калия и натрия в крови • Определение остаточного азота и мочевины крови • Определение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой • Определение почечной экскреции оксалатов с мочой • Проведение пробы Зимницкого • Исследование суточной экскреции глюкозы с мочой • Определение клиренса эндогенного креатинина • Проведение экскреторной урографии

симптомокомплекс заболевания формируется у детей ко второму году жизни. В ряде случаев наблюдается поздняя манифестация болезни - в 6-7-летнем возрасте.

На рентгенограммах трубчатых костей выявляются системный остеопороз, истончение кортикального слоя трубчатых костей, разрыхление зон препараторного роста, отставание темпов роста костной ткани от паспортного возраста ребенка.

Лабораторные маркеры - глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия и гиперфосфатурия; кроме того, часто наблюдаются гипокальциемия, гипофосфатемия, метаболический ацидоз, в ряде случаев умеренная протеинурия и лейкоцитурия.

Лечение носит комплексный характер и проводится по следующим направлениям:

- 1) коррекция электролитных нарушений;
- 2) ликвидация сдвигов в кислотно-щелочном равновесии;
- 3) устранение дефицита калия и бикарбонатов;
- 4) применение симптоматических средств.

Для ликвидации нарушений фосфорно-кальциевого обмена при болезни де Тони-Добре-Фанкони применяются витамин D и его метаболиты. Начальная доза витамина D составляет 25 000-30 000 МЕ в сутки, максимальная - 75 000-100 000 МЕ в сутки. Увеличение дозы проводится каждые 14 дней до нормализации лабораторных показателей кальция и фосфора. В комплекс лечения включаются также препараты кальция (1,5-2,0 г в сутки) и фосфора. Лечение витамином D должно проводиться повторными курсами, так как при отмене препаратов часто наступают рецидивы (метаболические кризы, прогрессирование остеопороза, рахитических изменений скелета др.). При значительном дефиците калия применяются лечебные препараты калия (Панангин, Аспаркам и др.) в возрастных дозировках.

Помимо этого, обязательно назначение витаминотерапии с антиоксидантным действием (А, Е, С). При выявлении митохондриальных нарушений применяются корректоры недостаточности клеточной биоэнергетики (коэнзим Q, цитохром С, витамины, карнитин и др.).

Глава 5.

Синдром гипокальциемии у детей

Синдром гипокальциемии может быть генетически детерминированным или приобретенным, может развиваться в следствие низкого поступления кальция из желудочно-кишечного тракта, костей и почек во внеклеточную жидкость и кровеносное русло или из-за избыточных потерь кальция.

Клинические проявления гипокальциемии обусловлены главным образом нарушениями нервно-мышечной возбудимости. Для новорожденных и детей младшего возраста наиболее характерны эпилептические припадки. У детей старшего возраста и взрослых чаще наблюдаются парестезии и тетания.

Причины развития гипокальциемии у детей:

I. Неонатальная гипокальциемия.

1. Ранняя неонатальная гипокальциемия:

- физиологическая послеродовая гипокальциемия;
- патологическая гипокальциемия;
- первичная гипомагниемия.

2. Поздняя неонатальная гипокальциемия:

- врожденный гипопаратиреоз;
- транзиторный гипопаратиреоз;
- избыточное потребление фосфора;
- почечная недостаточность;
- дефицит или нарушения метаболизма витамина D.

II. Гипокальциемия у детей старшего возраста.

1. Гипопаратиреоз.

- Врожденный гипопаратиреоз (агенезия/дисфункция паращитовидных желез):
 - врожденный гипопаратиреоз в составе наследственных синдромов:
 - синдром Ди Джорджи;
 - синдром Кенни-Кафая;
 - синдром Кеари;
 - синдром Бакарат;
 - дизгормоногенез;
 - врожденный изолированный гипопаратиреоз (чаще семейная форма).
- Приобретенный гипопаратиреоз:
 - послеоперационный гипопаратиреоз:
 - транзиторный;
 - постоянный;
 - аутоиммунный полигландулярный синдром I типа;
 - гемосидероз;
 - митохондриальные миопатии;
 - синдром Коновалова-Вильсона.

• Гипомагниемия.

• Аутосомно-доминантная гипокальциемия.

2. Периферическая резистентность к ПТГ.

- Псевдогипопаратиреоз типа IA, IB, IC, II.
- Псевдопсевдогипопаратиреоз.

III. Другие заболевания и состояния, сопровождающиеся гипокальциемией:

- синдром распада опухоли;

- рабдомиоз;
- острый панкреатит;
- заменное переливание крови;
- алкалоз;
- медикаменты (фуросемид, кальцитонин);
- избыточное введение фосфатов.

На рис. 1 представлен алгоритм диагностики гипокальциемии.

Неонатальная гипокальциемия

Неонатальная гипокальциемия является наиболее частым видом гипокальциемии, встречающимся в педиатрической практике. Существуют две основные формы - ранняя и поздняя неонатальная гипокальциемия.

Ранняя неонатальная гипокальциемия

Неонатальную гипокальциемию диагностируют при уровне кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л (8,0 мг%) у доношенных и 1,75 ммоль/л (7,0 мг%) у недоношенных новорожденных или при уровне ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,75-0,87 ммоль/л (3,0-3,5 мг%) у доношенных и менее 0,62-0,75 ммоль/л (2,5-3,0 мг%) у недоношенных.

Гипокальциемия в течение первых нескольких дней жизни выявляется примерно у 30% недоношенных новорожденных или детей, родившихся в асфиксии.

Физиологическая послеродовая гипокальциемия. В условиях отсутствия или слабости адаптационных защитных механизмов у недоношенных детей имеется ранняя гипокальциемия. Во многих случаях уровень общего кальция сыворотки крови опускается ниже 1,75 ммоль/л (7,0 мг%). Ранняя гипокальциемия новорожденных возникает в первые несколько часов жизни, а наиболее низкий уровень кальция обычно достигается через 48 ч после рождения. У большинства детей данное состояние протекает бессимптомно и самостоятельно исчезает в течение 5-10 дней.

Определяющим фактором в появлении физиологической гипокальциемии является внезапное прекращение поступления кальция от матери в то время, когда ребенок, в особенности недоношенный, в нем нуждается (повышенное содержание кальция поддерживает рост плода вплоть до 38-й недели гестации).

Патологическая гипокальциемия, как правило, развивается у недоношенных и новорожденных с сопутствующей соматической патологией, наиболее часто - в возрасте от 1 до 4 дней жизни.

К наиболее частым ятрогенным причинам развития гипокальциемии относятся: массивное переливание нитратной или фосфатсодержащей цельной крови (происходит образование недиссоциирующих соединений цитрата и фосфата кальция), быстрая инфузия бикарбоната, применяемая для коррекции ацидоза (в условиях алкалоза происходит актив-

ное связывание Ca^{2+} с белками сыворотки). Таким образом, в развитии ранней неонатальной гипокальциемии участвуют:

- повышенная секреция кальцитонина и кортизола в первые несколько суток жизни;
- задержка физиологического для этого периода усиления секреции ПТГ или неадекватного ответа паращитовидных желез на гипокальциемию;
- возможна недостаточная чувствительность тканей к ПТГ у недоношенных;
- соматическая патология.

Характерными симптомами патологической гипокальциемии являются повышенная возбудимость, пронзительный крик, подергивания, судороги, иногда аритмия и апноэ. Диагностика состояния базируется на определении уровня кальция в сыворотке (более оправдана оценка ионизированного кальция). Обычно клинические проявления гипокальциемии наблюдаются при концентрации свободного кальция в сыворотке крови менее 0,63 ммоль/л.

В большинстве случаев ранняя гипокальциемия новорожденных протекает на фоне нормальной концентрации фосфора, с другой стороны, появление гиперфосфатемии возможно на фоне родовой травмы, асфиксии, раннего искусственного вскармливания неадаптированными молочными смесями с большим содержанием фосфора. Все эти состояния усиливают вероятность развития и заметно отягчают течение гипокальциемии. Кроме того, вскоре после родов происходит выброс кальцитонина и кортизола.

Первичная гипомагниемия. Гипомагниемия диагностируется при уровне магния в сыворотке крови менее 0,62 ммоль/л (1,5 мг%) (при норме 0,74-1,15 ммоль/л (1,8-2,8 мг%)).

Первичная гипомагниемия - редкое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, являющееся результатом изолированного дефекта всасывания магния в кишечнике. Диагностика базируется на выявлении гипомагни-

емии (менее 0,33 ммоль/л, или менее 8 мг%) на фоне ранней и поздней неонатальной гипокальциемии. Традиционная коррекция гипокальциемии неэффективна и возможна только при условии нормализации уровня магния.

Поздняя неонатальная гипокальциемия

По сравнению с ранней гипокальциемией поздняя встречается намного реже, так как система, поддерживающая постоянный уровень кальция в сыворотке, окончательно формируется лишь к концу периода новорожденности.

Поздняя неонатальная гипокальциемия проявляется в период с 5-10-го дня до конца второго месяца жизни. Иногда, однако, она наблюдается у недоношенных как продолжение тяжелой и/или продолжительной ранней гипокальциемии.

Возможные причины поздней гипокальциемии новорожденных включают врожденный и транзиторный гипопаратиреоз, избыток фосфора в пище, острую почечную недостаточность.

Наиболее типичными симптомами гипокальциемии являются признаки гипервозбудимости - гиперестезия, тремор (особенно подбородка), мышечные подергивания (часто пальцев), клонус стоп; пронзительный, раздраженный, неэмоциональный, высокочастотный крик; тахикардия с периодами цианоза. Также возможны ларингоспазм, инспираторный стрidor, частые неглубокие вдохи с втяжением межреберных промежутков, тахипноэ, чередующееся с приступами апноэ, мышечная гипотония. Возможны рвота, растяжение живота, могут быть отеки на тыльной стороне стоп и кистей, тонические судороги.

Уровень фосфата в сыворотке крови постоянно повышен, часто встречается умеренно выраженная гипермагниемия. Гиперфосфатемия может быть как следствием, так и причиной гипокальциемии. Избыток фосфата стимулирует переход кальция из крови в костную ткань и подавляет синтез $1,25(OH)_2D_3$ в почках.



Рисунок 1. Алгоритм диагностики гипокальциемии.

Врожденный гипопаратиреоз - редкое заболевание новорожденных, обычно входящее в симптомокомплекс таких наследственных состояний, как аутоиммунный полигландулярный синдром I типа, а также синдромы Ди Джорджи, Кении, Кирнса-Сейра.

Транзиторный гипопаратиреоз. Угнетение функции паращитовидных желез у ребенка может быть следствием гиперкальциемии у матери, что, в частности, наблюдается при гиперпаратиреозе. В связи с этим если у новорожденного имеется гипокальциемия, особенно в сочетании с гиперфосфатемией, необходимо исследование уровня кальция и ПТГ у матери.

Однако во многих случаях причина развития гипопаратиреоза остается невыясненной и его течение носит транзиторный характер. В течение нескольких дней (максимум - недель) концентрации кальция и ПТГ в сыворотке крови самостоятельно нормализуются.

Дети с перинатальной гипоксией и/или метаболическим ацидозом проявляют большую склонность к развитию поздней гипоксии новорожденных, чем их сверстники. По-видимому, нарушение функции паращитовидных желез может быть следствием перинатальных метаболических аномалий. С другой стороны, транзиторный гипопаратиреоз в некоторых случаях является проявлением парциального гипопаратиреоза, который может протекать бессимптомно. При этом клинические проявления временно возникают при воздействии дополнительных факторов, снижающих уровень кальция и подавляющих функцию паращитовидных желез.

Избыточное потребление фосфора может быть причиной снижения концентрации кальция в сыворотке крови, так как содержание фосфора в коровьем молоке в 6 раз выше, чем в женском (950 и 162 мг/л соответственно), кормление коровьим молоком или неадаптированными смесями на его основе приводит к гиперфосфатемии из-за неспособности почек новорожденного выводить избыточное количество фосфора. Даже в современных питательных смесях на основе коровьего молока соотношение кальция/фосфор меньше, чем в женском молоке. У детей, получающих такие смеси, содержание свободного кальция в сыворотке крови в первые 2 нед жизни достоверно ниже, чем у детей, вскармливаемых грудным молоком.

Почечная недостаточность может стать причиной тяжелой гипокальциемии, которая в этом случае клинически может проявляться в виде судорог и тетании. Гипокальциемия при почечной недостаточности обусловлена нарушением экскреции фосфата. Для диагностики необходимо дополнительное определение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Общие принципы лечения неонатальной гипокальциемии

При наличии умеренного снижения уровня кальция и в отсутствие клинических проявлений гипокальциемии предпочтение отдается пероральному введению препаратов кальция. Это обусловлено тем, что внутривенное введение, особенно в дозах выше 18-20 мг/кг, способствует развитию осложнений: сосудистым спазмам и некротизирующему энтероколиту, печеночным некрозам (особенно при введении в сосуды пуповины), некрозам кожи или стенок сосудов (как правило, при дефектах венопункции и повреждении иглой сосудистой стенки).

При симптоматической гипокальциемии вводят глюконат кальция внутривенно в виде 10% раствора в дозе 1-2 мл/кг (9-18 мг/кг кальция) до достижения уровня кальция в крови не более 2 ммоль/л (80 мг%). При необходимости препараты кальция внутривенно вводят каждые 6-8 ч, медленно, под контролем пульса, так как возможно развитие брадикардии или сердечных аритмий. В дальнейшем они назначаются в дозе 75 мг/кг (1,5 чайной ложки 10% раствора глюконата кальция) в сутки перорально. Один миллиметр 10% раствора лактата кальция содержит 16 мг кальция, 10% раствора хлорида кальция - 36 мг, а 10% раствора глюконата кальция - 9 мг.

Препараты витамина D для лечения ранней неонатальной гипокальциемии используют редко. Применяется витамин D₃ в дозе 400 МЕ. При адекватной терапии нормализация уровня кальция в крови наблюдается уже, как правило, через 7 дней.

Гипокальциемия у детей старшего возраста

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз - синдром, развитие которого связано с недостаточностью секреции ПТГ паращитовидными железами, снижением реабсорбции кальция в канальцах почек и уменьшением всасывания кальция в кишечнике, что в конечном итоге приводит к гипокальциемии.

Гипопаратиреоз может быть врожденным (семейным и спорадическим) или приобретенным, полным или парциальным. Врожденные нарушения обычно проявляются в грудном и раннем детском возрасте, а приобретенные - в более позднем возрасте.

Врожденный гипопаратиреоз обычно проявляется в виде симптомов поздней неонатальной гипокальциемии, которая рецидивирует при каждой попытке прекращения терапии у детей в возрасте старше 6 мес.

Врожденный гипопаратиреоз может быть одним из симптомов в составе наследственных синдромов.

Синдром Ди Джорджи встречается спорадически. Около 15% случаев обусловлены хромосомными аномалиями, из которых наиболее часто встречаются делеция и транслокация длинного плеча 22 хромосомы (22q11) и короткого плеча 10 хромосомы (10p13). Помимо этого, в литературе описаны несколько семей с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром Ди Джорджи может также наблюдаться у лиц с другими пороками развития: синдромы Кальмана, Цельвегера, у детей, подвергшихся воздействию тератогенов (алкоголь, изотретиноин).

В соответствии с тяжестью развившихся дефектов спектр клинических проявлений синдрома Ди Джорджи крайне разнообразен. Большинство полных форм включают аплазию паращитовидных желез с развитием абсолютного (полного) гипопаратиреоза, аплазию или дисгенезию тимуса с тяжелым Т-клеточным иммунодефицитом, сердечно-сосудистые аномалии (желудочковые и предсердные перегородочные дефекты, правостороннее расщепление дуги аорты), лицевой дисморфизм (гипоплазия нижней челюсти, гипертелоризм, короткий фильтр, низко посаженные ушные раковины с измененной формой). Ранняя диагностика в основном базируется на выявлении гипокальциемии и отсутствии тимуса при проведении рентгенографии.

Существуют и более мягкие формы с парциальным транзиторным гипопаратиреозом, гипоплазией тимуса без наследственных иммунных нарушений и отсутствием сердечно-сосудистых дефектов.

Гипопаратиреоз наблюдается и при других наследственных синдромах. Синдром Кенни-Кафея характеризуется следующими проявлениями: гипопаратиреоз, кортикальное утолщение трубчатых костей, низкорослость, позднее закрытие переднего родничка, макроцефалия, кальцинация базальных ганглиев, гиперметропия. Симптомкомплекс синдрома Кеари включает гипопаратиреоз, митохондриальную кардиомиопатию, окулокраниосоматические заболевания. Характерными проявлениями синдрома Бакарат являются гипопаратиреоз, нейросенсорная глухота, нефроз, почечная недостаточность.

Врожденный изолированный гипопаратиреоз, как правило, появляется спорадически. Семейные формы наследуются по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или сцепленному с X-хромосомой типу. Изолированный гипопаратиреоз является проявлением дефекта синтеза, процессинга или секреции ПТГ. При доминантном типе наследования мутации гена ПТГ приводят к нарушению синтеза белка-предшественника - прогормона ПТГ. При рецессивном типе наследования мутации гена ПТГ приводят к нарушению процессов сплайсинга - образования зрелой матричной РНК. В литературе описаны семьи с аутосомно-доминантным типом наследования гипопаратиреоза, который сочетался с глухотой и почечной дисплазией, а также семьи с аутосомно-рецессивным типом наследования гипопаратиреоза, внутриутробной и постнатальной задержкой роста, дисморфическими чертами лица. В семьях с X-сцепленным типом наследования гипопаратиреоза наблюдаются изолированные аномалии эмбрионального развития паращитовидных желез.

Приобретенный гипопаратиреоз характеризуется поздним началом гипокальциемии. Как правило, в основе приобретенного гипотиреоза лежат вторичные повреждения паращитовидных желез известной этиологии.

Послеоперационный гипопаратиреоз развивается после хирургического удаления или травмы сосудов паращитовидных желез (ишемический некроз). Гипокальциемия обычно манифестирует в течение первых нескольких часов после операции, однако она может появиться и через несколько дней и даже недель после хирургического вмешательства. Послеоперационный гипопаратиреоз может быть транзиторным и постоянным.

Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа (АПС I типа) - это редкое моногенное заболевание, обычно спорадическое, хотя имеют место и случаи аутосомно-рецессивного наследования. Классическими признаками заболевания являются кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, гипокортицизм. Наличие 2 из этих состояний является достаточным для установления диагноза. Хронический кандидоз полости рта обычно является первым признаком заболевания. Он может манифестировать в течение 1-го месяца жизни ребенка. Наиболее раннее появление гипопаратиреоза наблюдается в возрасте до 2 лет, хотя обычно эти симптомы появляются позднее. Надпочечниковая недостаточность, наблюдаемая в двух из трех случаев, обычно присоединяется через месяцы и годы после обнаружения гипопаратиреоза. Средний возраст манифестации гипокортицизма - 14 лет, хотя известны слу-

чай и более раннего возникновения. У пораженных лиц по крайней мере одно из заболеваний, входящих в АПС I типа, обычно впервые проявляется до 10-летнего возраста. Дополнительные патологические состояния могут присоединяться в течение 50 лет от момента манифестации. При АПС I типа возможны и другие тяжелые аутоиммунные заболевания, такие как пернициозная анемия, алопеция, витилиго, гипоплазия ногтевых пластинок, кератопатия, мальабсорбция, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, тиреоидит, сахарный диабет. В 1999 г. был открыт ген, нарушения в котором вызывают это заболевание (ген AIRE - аутоиммунный регулятор), что позволяет проводить точную диагностику.

Гемосидероз относится к редким случаям поражения паращитовидных желез и развивается в результате метаболических повреждений, обусловленных избыточным отложением железа при множественных гемотрансфузиях.

Клинические проявления гипопаратиреоза

Недостаток ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови в результате снижения почечного эффекта ПТГ, а также к гипокальциемии за счет снижения интенсивности всасывания в кишечнике, мобилизации из костей и недостаточной реабсорбции кальция в почечных канальцах. Помимо этого, важную роль в генезе гипокальциемии играет снижение синтеза в почках активного метаболита витамина D - 1,25-дигидроксиголекальциферола (ПТГ активирует 1-α-гидроксилазу, необходимую для превращения 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂D₃ в почках). Нарушение электролитного баланса сопровождается изменением проницаемости клеточных мембран и процессов поляризации в нервных синапсах. Следствием этого является повышение нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, а также повышение судорожной готовности.

Различают латентную и явную формы гипопаратиреоза. Латентный гипопаратиреоз не имеет клинических симптомов и выявляется лишь при действии провоцирующих факторов или специальном исследовании. Провоцирующими факторами могут служить стрессовые ситуации, инфекции, интоксикации.

Тетанические судороги, типичные для гипопаратиреоза, могут быть генерализованными или односторонними и захватывать лишь отдельные мышечные группы, преимущественно сгибатели конечностей (чаще верхние). Приступы тетании начинаются с парестезии, фибриллярных подергиваний мышц, переходящих в тонические судороги, которые могут сопровождаться миалгиями. Во время приступа наблюдаются характерные изменения: «сардоническая улыбка», «рыбий рот», «рука акушера», «конская стопа». Наиболее опасны судороги дыхательных мышц и диафрагмы, которые могут вызвать асфиксию. В результате спазмов мышц желудочно-кишечного тракта возникают нарушения глотания, рвота. Сознание, как правило, сохранено. Типичным является отек зрительного нерва во время приступа.

Характерны также ломкость и дистрофия ногтей, дефекты эмали зубов. Деформаций скелета не наблюдается. При длительной гипокальциемии развивается синдром Фара - образование симметричных внутрочерепных обызвествлений, особенно в области базальных ганглиев.

Диагноз гипопаратиреоза основывается на данных анамнеза (судорожные приступы, купирующиеся препаратами каль-

ция, предшествующие операции на щитовидной и паращитовидных железах), клинической картине и результатах лабораторных исследований. В педиатрической практике особое внимание следует уделить изучению фенотипических особенностей пациента, поскольку гипопаратиреоз может быть составляющей частью многих наследственных синдромов.

Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются:

- гипокальциемия;
- гиперфосфатемия;
- гипокальциурия;
- снижение концентрации ПТГ в сыворотке крови,
- снижение экскреции цАМФ с мочой.

При длительно существующем некомпенсированном гипопаратиреозе развиваются катаракта, кальциноз базальных ганглиев (синдром Фара), удлинение интервала QT на электрокардиограмме и выраженная остеопения, искривление конечностей.

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз - гетерогенная группа врожденных заболеваний с клинико-лабораторными признаками недостаточности паращитовидных желез (гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышенная судорожная готовность) на фоне повышенного или нормального уровня ПТГ и нечувствительности периферических тканей к его действию.

В ряде случаев псевдогипопаратиреоз может быть ассоциирован со специфическим фенотипом и с различной степенью нечувствительности к другим пептидным гормонам. Выделяют несколько типов псевдогипопаратиреоза: тип 1 - нечувствительность органов-мишеней к ПТГ, зависящая от аденилатциклазы; тип 2 - нечувствительность органов-мишеней к ПТГ, независимая от аденилатциклазы.

Псевдогипопаратиреоз типа 1а. Тип наследования остается неясным. В большинстве семей это чисто доминантное наследование, хотя существует женщины, унаследовавшие заболевание не по доминантному типу. Крайне редко наследование происходит по мужской линии. В связи с этим предполагается, что пол оказывает влияние на аутосомно-доминантное наследование. Помимо этого, в литературе описаны несколько случаев с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Типичный фенотип, характерный для псевдогипопаратиреоза типа 1а: остеодистрофия, лунообразное лицо, брахицефалия, гипоплазия зубов, крыловидные складки на шее, брахидактилия, особенно выраженная на IV и V пальцах, гиперпигментация, ожирение, низкорослость, иногда умственная отсталость. Существует тенденция к формированию в мягких тканях множественных очагов подкожного обызвествления или оссификации. Данный симптомокомплекс является наследственной остеодистрофией Олбрайта. В большинстве случаев могут наблюдаться не все указанные признаки.

Диагностика основана на характерных биохимических показателях:

- гипокальциемия;
- гиперфосфатемия;
- повышенный или нормальный уровень ЩФ;
- сниженная концентрация кальцитриола в сыворотке крови;
- субнормальная или увеличенная почечная экскреция цАМФ и фосфата в ответ на внутривенное введение ПТГ.

Недостаточный синтез кальцитриола является следствием нарушения биологического действия ПТГ и снижения активности 1-а-гидроксилазы в результате гиперфосфатемии.

Псевдогипопаратиреоз типа 1В обусловлен дефектом самого рецептора к ПТГ. Эта форма заболевания характеризуется гипопаратиреозом с типичными проявлениями (гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышенные концентрации ПТГ в сыворотке крови). Характерные фенотипические признаки синдрома Олбрайта отсутствуют. Описаны только sporadические случаи.

Псевдогипопаратиреоз типа 1с. Клинические и биохимические особенности пациентов с типами 1а и 1с псевдогипопаратиреоза схожи, но активность рецептора к ПТГ у пациентов с типом 1с не изменена. Предполагается, что в этих случаях может быть нарушен процесс внутриклеточного ответа на ПТГ (аномалия аденилатциклазы).

Псевдогипопаратиреоз типа 2 отличается нормальной реакцией цАМФ на ПТГ (почечная экскреция цАМФ увеличивается после введения ПТГ). Вероятно, в этом случае дефект локализуется ниже места образования цАМФ, возможно, на уровне протеинкиназы А или ее субстрата. Для пациентов с псевдогипопаратиреозом типа 2 характерны нормальный фенотип, гипокальциемия, гиперфосфатемия и повышенная концентрация ПТГ.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся гипокальциемией

При недостатке поступления витамина D (гиповитаминозе D) часто возникает гипокальциемия. После введения витамина D при его дефиците возможно стремительное снижение концентрации кальция в сыворотке, поскольку кальций активно откладывается в костях (синдром «голодных костей»). Схожая ситуация может развиваться после паратиреоидэктомии у детей с гиперпаратиреозом и признаками остеопении.

Диарея в ряде случаев может вызывать значительную потерю кальция в желудочно-кишечном тракте и приводить к развитию гипокальциемии.

Нарушение процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, обусловленное заболеваниями желудка, кишечника, печени, желчевыводящих путей, способствует нарушению обмена витамина D и его метаболитов, а также мальабсорбции кальция. Наиболее часто нарушения костеобразования наблюдаются у детей при энтеропатиях различного генеза:

- экссудативная энтеропатия;
- гастроинтестинальная форма пищевой аллергии;
- целиакия.

Гипокальциемия критических состояний - признак функционального гипопаратиреоза (отчасти вследствие гипомagneмии), гиперкальциемии, снижения синтеза кальцитриола, гипоальбуминемии, алкалоза и повышения уровней свободных жирных кислот (последние увеличивают связывание кальция с альбумином).

Гипопротеинемия в результате потерь альбумина через почки, кишечник или вследствие нарушения синтеза в печени сочетается с гипокальциемией, однако обычно концентрация ионизированного кальция остается в пределах нормы.

У пациентов с острым панкреатитом отложение комплексов кальций/свободные жирные кислоты в поврежденную ткань поджелудочной железы и окружающие ткани может способствовать развитию гипокальциемии.

При *тяжелых заболеваниях печени* (хронический активный гепатит, билиарный цирроз) костные нарушения не являются редкостью и объясняются влиянием совокупности факторов, приводящих к снижению уровня костного метаболизма. К указанным факторам относятся:

- анорексия;
- нарушение абсорбции витамина D, поступающего с пищей;
- потеря витамина D с калом и мочой;
- нарушение связывания витамина D и его метаболитов желчными кислотами;
- нарушение процесса 25-гидроксилирования витамина D в печени.

Внутривенная инфузия или ректальное введение фосфора, острая клеточная деструкция в ходе терапии опухолей (*синдром лизиса опухоли*) или выраженная почечная недостаточность могут вызвать гиперфосфатемия и гипокальциемию. Гипокальциемия вследствие почечной недостаточности отчасти развивается из-за снижения синтеза кальцитриола.

Препараты, связывающие кальций (цитратные продукты крови), ингибирующие резорбцию кости остеокластами или угнетающие реабсорбцию кальция в почках, могут провоцировать гипокальциемию.

Редкой формой выраженной гипокальциемии является *гиперкальциурическая гипокальциемия*. При этом могут быть выражены костные изменения, судороги и все типичные проявления гипокальциемии. Отличием от гиперпаратиреоза являются нормальный уровень фосфора в крови, значительное повышение экскреции кальция с мочой (при гиперпаратиреозе она снижена) и нормальный уровень ПТГ в крови.

Лечение гипокальциемии

Для лечения гипокальциемии применяются препараты кальция и витамина D.

Основная цель лечения - предотвращение эпилептических припадков у новорожденных, тетании и парестезии у детей

старшего возраста. При лечении необходимо устранить гипокальциемию, не допустив гиперкальциемии. Основная цель лечения - поддержание уровня общего кальция в сыворотке крови в пределах 2,0-2,2 ммоль/л.

Внутривенное введение кальция применяется только при острой, жизнеугрожающей гипокальциемии. Быстрая инфузия кальция может привести к опасной аритмии, а попадание солей кальция в окружающие ткани - к их некрозу. Струйное внутривенное введение 10% раствора хлорида кальция (0,1 мл/кг) или 10% раствора глюконата кальция (0,3 мл/кг) возможно лишь по экстренным показаниям при нарушении сердечной деятельности. В остальных случаях применяют медленное внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция.

Пероральный прием препаратов кальция эффективен даже при тяжелой гипокальциемии при условии, что всасывание кальция в тонком кишечнике не нарушено. Назначают карбонат кальция или лактат кальция в дозе 50 мг/кг в сутки. В комплексе с препаратом кальция применяются лекарственные средства с активным метаболитом витамина D. Для лечения гипопаратиреоза применяются только гидроксилированные препараты витамина D₃ (1α(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃) обычно в более высоких дозах (от 1 до 4 мкг в сутки).

До настоящего времени не описано состояний, при которых присоединение OH-группы к витамину D в 25-м положении происходит неполноценно. Этот процесс происходит в печени. Напротив, присоединение OH-группы в первом положении к витамину D₃ (процесс происходит в почках под действием 1-α-гидроксилазы) иногда нарушено, причем значительно, что приводит к тяжелым нарушениям фосфорно-кальциевого обмена. Эти нарушения особенно выражены при гипопаратиреозе, поскольку ПТГ активирует 1-α-гидроксилазу, при генетических дефектах образования этого фермента и тубулопатиях. Поэтому применение 1α(OH)D₃ высокоэффективно, как и 1,25(OH)₂D₃.

Глава 6.

Остеопении при эндокринных заболеваниях

Поскольку регуляция костного метаболизма находится под влиянием широкого спектра гормонов, практически любые заболевания эндокринной системы в той или иной степени влияют на состояние скелета (табл. 26).

Сахарный диабет

Известно, что у детей плохо компенсированный сахарный диабет (СД) приводит к замедлению роста и остеопорозу. Однако при отсутствии осложнений возможность развития костной патологии многими исследователями ставится под сомнение.

Развитие остеопенического синдрома при СД 1-го типа имеет многофакторную природу, и его причины изучены еще не до конца. Несомненно, что нарушение костного метаболизма обусловлено как дефицитом инсулина, что сопровождается снижением активности остеобластов, повышением уровня ПТГ и нарушениями в системе циркулирующих ИРФ, так и развитием микроангиопатий в костной ткани, нарушающих ее кровоснабжение. Кроме того, имеют значение и непосредственно высокий уровень гликемии (особенно на ранних стадиях диабета), иммунное воспаление, дефицит активных метаболитов витамина D. В ряде случаев остеопения усугубляется сопутствующими гипогонадизмом, дефицитом гормона роста и низкой массой тела.

При СД у детей в первую очередь страдает кортикальный слой кости. Вероятно, этим объясняется несоответствие между относительно небольшой потерей костной плотности по данным денситометрии и значительной частотой костных переломов, так как именно кортикальный слой кости обеспечивает ее устойчивость к механическим воздействиям.

В основе развития остеопении и остеопороза при СД лежит замедление процессов костеобразования. Так, при гистоморфометрическом исследовании костной ткани выявляются замедление синтеза и секреции коллагена и его предшественников, снижение скорости формирования остеоида и минерализации при отсутствии нарушения функции остеокластов (см. табл. 26).

При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных СД 1-го типа обычно выявляют нормальные либо слегка сниженные показатели общего и ионизированного кальция, нормальный уровень фосфора в крови. Экскреция кальция и фосфора с мочой часто повышена.

Исследование кальцийрегулирующей системы позволяет определить снижение концентрации активных метаболитов витамина D (1,25- и 24,25-диоксихолекальциферола). Однако при манифестации диабета уровень 1,25-диоксихолекальциферола может быть повышен. Содержание ПТГ, как правило, повышено.

При изучении маркеров костного метаболизма самой частой находкой у больных СД 1-го типа является снижение уровня ос-

Таблица 26. Патофизиологические механизмы развития симптоматического остеопороза при эндокринных заболеваниях у детей

Заболевания	Патофизиологический механизм остеопороза	Причина развития остеопороза
СД	<ol style="list-style-type: none"> Дефицит инсулина приводит к снижению активности остеобластов, повышению уровня ПТГ и нарушениям в системе циркулирующих ИРФ Микроангиопатия в костной ткани Высокий уровень гликемии стимулирует остеокластическую костную резорбцию Иммунное воспаление препятствует нормальному достижению пиковой костной массы Дефицит активных метаболитов витамина D приводит к нарушению обмена кальция (снижение его биодоступности и усиление экскреции) Сопутствующие гипогонадизм, дефицит гормона роста, низкая масса тела 	Замедление процессов остеосинтеза при сохранении нормальной функции остеокластов
Тиреотоксикоз	<ol style="list-style-type: none"> Прямая и опосредованная активация остеобластов и остеокластов тиреоидными гормонами приводит к увеличению количества остеокластов и резорбционных поверхностей Нарушение всасывания кальция и фосфора в кишечнике и повышенная экскреция кальция с мочой 	Ускорение костного обмена с преобладанием процессов резорбции
Гипотиреоз	<ol style="list-style-type: none"> Отсутствие или недостаток влияния тиреоидных гормонов на костную ткань приводит к снижению функции остеобластов, остеокластов и замедлению минерализации костного матрикса Нарушение минерализации при длительной заместительной терапии L-тироксина 	Замедление костного обмена, на фоне лечения L-тироксина усиление резорбции
Гипогонадизм	<ol style="list-style-type: none"> Дефицит эстрогенов замедляет закрытие зон роста, нарушает построение трабекулярной части кости; не дает толчка к эндоостальному росту кортикальной части кости Врожденный дефект костеобразования (при синдроме Шерешевского-Тернера) Относительный дефицит соматотропного гормона (СТГ) и ИРФ-1 в период пубертата Дефицит витамина D Снижение абсорбции кальция в кишечнике 	Замедление костного обмена с преобладанием резорбции костной ткани
Болезнь Иценко-Кушинга	<ol style="list-style-type: none"> Угнетение функции остеобластов Стимуляция активности остеокластов Уменьшение абсорбции кальция в кишечнике Уменьшение почечной реабсорбции кальция Гормональные расстройства (гиперпаратиреоз, угнетение функции гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и гонад) Угнетение системы регуляции роста (системы СТГ-ИРФ-1) 	Нарушение фосфорно-кальциевого обмена, преобладание резорбции над остеосинтезом.

теокальцина и повышение уровня костноспецифической ЩФ в сыворотке крови. У больных СД 1-го типа увеличено выведение оксипролина и производных поперечных волокон костного коллагена - пиридинолина и дезоксипиридинолина - с мочой, что отражает процессы усиления костной резорбции (табл. 27).

Заболевания щитовидной железы

Среди факторов, оказывающих влияние на состояние костной ткани, важную роль играют тиреоидные гормоны. *Гипертиреоз*, как эндогенный, так и ятрогенный (неправильно подобранная доза левотироксина), сопровождается развитием остеопороза вследствие активации тиреоидными гормонами как остеосинтеза, так и костной резорбции (с преобладанием последней).

Физиологический уровень тиреоидных гормонов играет важную роль в обеспечении процессов роста, дифференцировки и ремоделирования костной ткани, особенно - в раннем детском возрасте. Механизм действия тироксина изучен не до конца. Считается, что он может непосредственно стимулировать как остеобласты, так и остеокласты (см. табл. 26). В конечном счете происходит ускорение процессов ремоделирования с постепенным формированием остеопении. Потеря костной массы более выражена в костях периферического, а не осевого скелета.

При тиреотоксикозе нередко выделяются признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена в виде гиперкальциурии, гиперфосфатемии, в ряде случаев - гипокальцемии. У 80% пациентов имеет место повышенная экскреция оксипролина с мо-

чей. Следствием ускоренной резорбции является и снижение уровней ПТГ и метаболитов витамина D в крови.

Показатели костного ремоделирования при декомпенсированном тиреотоксикозе обычно повышены, что отражает стимуляцию процессов как образования, так и разрушения кости. У пациентов выявляют повышенные уровни костноспецифической ЩФ, остеокальцина в сыворотке крови и увеличение экскреции пиридинолина, дезоксипиридинолина и оксипролина с мочой (табл. 27).

Основной любых лечебных мероприятий при тиреотоксикозе, как и при других формах симптоматического остеопороза, является достижение эутиреоидного состояния. В то же время вероятность восстановления нормальной минеральной костной плотности до сих пор остается спорным вопросом. При резко выраженном остеопорозе, помимо тиреостатической терапии, возможно назначение препаратов остеотропного ряда (кальций и активные формы витамина D, синтетический кальцитонин лососся) после начала тиреостатической терапии и под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Гипотиреоз обычно не сопровождается выраженным снижением костной плотности. Чаще оно является результатом неадекватно подобранной дозы левотироксина (ятрогенный гипертиреоз). При исследовании фосфорно-кальциевого обмена у больных с гипотиреозом показатели обмена кальция, как и ЩФ, обычно находятся в пределах нормы и снижаются только при длительном течении некомпенсированного гипотиреоза. В то же время концентрации фосфора в крови и моче нередко снижены. Кроме того, у больных, не получавших адекватную терапию гипотиреоза, снижена активность метаболических процессов в ко-

Таблица 27. Лабораторно-диагностические параметры и лечение симптоматического остеопороза при эндокринных заболеваниях у детей

Заболевания	ПТГ		Витамин D ¹		Показатели обмена Ca-P				Маркеры костного обмена			Лечение остеопороза
	в крови	в моче	Ca крови	P крови	Ca мочи	P мочи	остеосинтеза ОК ³	резорбции КЩФ ²	оксипролин ⁴	Дериваты коллагена ⁵		
Сахарный диабет			N или J,		I	!	1	T	T	t		Адекватная инсулинотерапия, профилактика развития поздних осложнений СД
Тиреотоксикоз			или I		t	N или I	t					Тиреостатическая терапия, в тяжелых случаях - дополнительное назначение остеотропных препаратов
Гипотиреоз	N	N или I	N									Адекватная заместительная терапия L-тироксина, назначение дополнительного приема препаратов кальция
Гипогонадизм	N	N или I	N или		N или	N или I	N или	N или	N или			Адекватная своевременная заместительная терапия половыми гормонами, дополнительный прием препаратов кальция, при гипопитуитаризме и синдроме Шерешевского-Тернера - лечение рекомбинантным гормоном роста
Болезнь Иценко-Кушинга	t или		или	N или t	T							Лечение основного заболевания, препараты кальция (под контролем его уровня в крови и моче!), тиазидные диуретики ⁶ , по показаниям - кальцитонин, активные метаболиты витамина D, бисфосфонаты ⁶

N - показатель в пределах нормальных значений; t - повышен; J - снижен; Ca - кальций; P - фосфор.

¹ - активные метаболиты витамина D в крови (1,25- и 24,25-дигидроксиэлекальциферол);

² - ЩФ - костноспецифическая щелочная фосфатаза;

³ - ОК - остеокальцин сыворотки крови;

⁴ - оксипролин и дериваты коллагена - пиридинолин и дезоксипиридинолин при исследовании суточной экскреции с мочой;

⁵ - тиазидные диуретики используются у взрослых больных для уменьшения потери кальция с мочой;

⁶ - препараты для лечения остеопороза (кальцитонин, активные метаболиты витамина D, бисфосфонаты) могут использоваться в педиатрической практике ограниченно, при резко выраженном остеопорозе и развитии осложнений (переломы). Их эффективность и безопасность у детей пока не доказаны.

стной ткани. Усиление резорбции костной ткани может быть причиной гиперкальциемии, в то время как уровни ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а также кишечная абсорбция кальция снижены. При гипотиреозе усиливается и функция остеобластов, однако усиление костеобразования не компенсирует резкого повышения интенсивности резорбции. Для гипотиреоза характерно повышение уровней маркеров костной резорбции при нормальных показателях формирования костной ткани. Остеопения может возникать и у пациентов с гипотиреозом при длительной передозировке тиреоидных гормонов. В связи с этим дозы подбирают таким образом, чтобы поддерживать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в середине диапазона нормальных значений.

Диагноз гипотиреоза устанавливают по клинической картине и данным гормональных исследований. Поскольку тиреотоксикоз обычно имеет четкую клиническую картину и быстро диагностируется, его лечение начинают своевременно, и выраженная остеопения не успевает сформироваться. При гипотиреозе снижение МПК наблюдается только при длительно не диагностированном заболевании. Изменения находятся в прямой зависимости от длительности и активности заболевания. При достижении эутиреоидного состояния происходит быстрая нормализация костного метаболизма и восстановление МПК, благодаря чему не требуется дополнительных терапевтических вмешательств.

При назначении заместительной терапии левотироксином у пациентов наблюдается не только восстановление показателей костеобразования (уровня остеокальцина), но и усиление костной резорбции, что проявляется в повышении экскреции дериватов коллагена. Многочисленными исследованиями было показано, что даже при правильно подобранной дозе препарата у части больных с гипотиреозом может наблюдаться быстрая потеря костной ткани. Считается, что это может быть связано с низким уровнем ТТГ, что является одним из маркеров субклинического гипертиреоза. Поэтому пациенты с гипотиреозом, постоянно получающие заместительную терапию, входят в группу риска по развитию остеопороза во взрослом возрасте. Так как установлено, что наибольший риск остеопороза и переломов у взрослых связан с низкой пиковой костной массой, для достижения ее нормальных показателей дети с гипотиреозом должны дополнительно получать препараты кальция, особенно во время ростового скачка в пубертатном периоде (см. табл. 27).

Дефицит гормона роста

Гормон роста (ГР) - один из ведущих регуляторов метаболизма костной ткани в любом возрасте. Его влияние на костную ткань зависит от возрастного периода: у детей и подростков основное действие ГР заключается в стимуляции линейного роста костей, после закрытия зон роста - в поддержании процессов костного ремоделирования, преимущественно за счет стимуляции остеосинтеза. Как известно, процессы костного ремоделирования проходят непрерывно на протяжении всей жизни. Цикл ремоделирования заключается в смене фаз резорбции и формирования костной ткани. ГР способствует поддержанию фракции остеобластов, содержащих рецепторы как к ГР, так и к ИРФ-1. Последний как в экспериментальных условиях, так и *in vivo* стимулирует образование остеобластами остеокальцина - белка костного матрикса, который

является маркером образования кости. Действие ГР также может реализовываться через увеличение доступности минералов: посредством ИРФ-1 происходит активация 1- α -гидроксилазы почек, превращающая транспортную форму витамина D в его активный метаболит, что увеличивает абсорбцию кальция и фосфатов в желудочно-кишечном тракте.

Ростовой эффект опосредован как действием собственно ГР, так и влиянием ИРФ-1 на процессы пролиферации ростовой пластинки эпифизов. Действие ГР более выражено в длинных трубчатых костях, в меньшей степени ростовой эффект наблюдается в телах позвонков. Рецепторы к ГР определяются в костной ткани в любом возрасте. Данный факт может объясняться с позиций «этапного сотрудничества»: ГР инициирует начальную пролиферацию, а дифференцировка клона активированных клеток находится под преимущественным влиянием ИРФ-1. ГР обладает анаболическим эффектом, активируя периостальный рост и увеличивая поперечные размеры кости, что приводит к увеличению костной массы. Подобное действие ГР наблюдается как при экзогенном введении ГР, так и у больных с акромегалией, когда происходит увеличение костной массы за счет кортикального слоя.

У детей обоих полов секреция ГР практически идентична. Синхронное увеличение содержания эстрогенов и ГР имеет принципиальное значение для пубертатного развития: эстрогены у девочек и андрогены у мальчиков обладают способностью модулировать постнатальный рост. Половые стероиды увеличивают стимулированный выброс ГР, причем именно ароматизация тестостерона в эстрогены создает подобный эффект у мальчиков. Это предположение подтверждается тем, что назначение антиэстрогена тамоксифена мужчинам нивелирует стимулирующий эффект андрогенов на секрецию ГР.

Содержание ГР, так же как и его медиатора ИРФ-1, имеет четкую зависимость от возраста и пола: их концентрация существенно увеличивается в пубертате, причем у женщин точная продукция ГР почти в 3 раза превышает таковую у мужчин. Подобный диморфизм - очевидное следствие влияния половых стероидов. Возрастное содержание эстрогенов в период полового созревания приводит к увеличению амплитуды и учащению секреторных импульсов ГР. Именно комбинированное воздействие (увеличение содержания E2 и усиление секреции ГР) ответственно за ростовой скачок в пубертате.

В пубертате происходит 1,5-3-кратное увеличение пульсовой секреции ГР и соответствующее ей 3-кратное увеличение синтеза ИРФ-1 с пиком у девочек в возрасте 14,5 года. Продолжительность максимальной скорости роста - около 2 лет, затем процесс роста резко замедляется до 1-2 см/год, и через два года под влиянием эстрогенов происходит окончательное закрытие эпифизарных зон роста. Данный феномен объясним с позиции возможного действия эстрогенов в качестве модулятора активности ГР.

Существует несколько возможных точек взаимодействия эстрогенов и ГР, или, точнее, влияния E2 на функции ГР:

- усиление секреции вследствие прямого воздействия на ГР-рилизинг-гормон, снижения тонуса соматостатиновых нейронов и косвенного (через систему ИРФ-1) - стимуляции соматотрофов;
- модуляция периферического действия и снижение синтеза ИРФ-1 и стимуляция продукции связывающих белков в печени.

Итак, дефицит ГР приводит к существенному снижению массы костной ткани и МПК, маркеров формирования костной ткани. Назначение рекомбинантного ГР приводит к улучшению данных показателей на втором году терапии, однако в течение первого года происходит снижение МПК. Взрослые пациенты с дефицитом ГР имеют низкую массу костной ткани и МПК по сравнению со здоровыми сверстниками. Очевидно, что дефицит ГР в детском и подростковом возрасте может быть причиной остеопении у взрослых и причиной увеличения частоты переломов любой локализации.

Врожденный дефицит ГР приводит к снижению МПК в позвоночнике на 9-19% у мужчин. Объемная плотность костной ткани снижена у больных с врожденным дефицитом ГР. Анализ распространенности переломов в крупном исследовании KIMS (получены данные о 2024 пациентах и 392 здоровых лицах группы контроля) показал увеличение частоты переломов любой локализации в 2,7 раза среди пациентов с дефицитом ГР. Назначение рекомбинантного ГР приводит к положительной динамике маркеров костного метаболизма, а через год терапии - и МПК, однако объемные показатели плотности практически не меняются. Подобные результаты могут быть объяснены только изменением размеров кости под влиянием рекомбинантного ГР. Кроме того, увеличение МПК у пациентов с врожденным дефицитом ГР более значимо, чем с приобретенным, и может достигать 9,6-16,2% от исходных показателей (Z-критерий).

Гиперкортицизм (синдром/болезнь Иценко-Кушинга)

Различают эндогенный гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга) и медикаментозный гиперкортицизм, обусловленный применением ГКС.

Эндогенный гиперкортицизм может быть следствием гиперпродукции АКТГ (чаще всего это аденомы гипофиза, редко АКТГ-эктопированный синдром) или гиперпродукции кортизола надпочечниками (опухоль или узелковая гиперплазия).

Типичными симптомами являются ожирение с характерным перераспределением жира, артериальная гипертония, остеопороз, вплоть до компрессионных переломов тел позвонков. Типичным для детей симптомом является прекращение роста.

Детский и подростковый периоды характеризуются ускоренным костным обменом с очень высокой скоростью формирования кости, достаточной для обеспечения быстрого роста скелета. Поэтому отрицательные эффекты ГКС на кость особенно значимы у детей и подростков.

Процесс потери костной ткани, возникающий в ответ на повышенный уровень кортизола в крови, является результатом усиления остеокластической резорбции и снижения скорости формирования костного матрикса остеобlastами. Нарушение равновесия между указанными процессами имеет многофакторную природу и связано отчасти с прямым воздействием ГКС на кость, а отчасти - с гормональными и метаболическими нарушениями (рис. 2).

ГКС снижают интестинальную абсорбцию кальция, а также повышают его экскрецию почками вследствие сочетания повышенной скорости гломерулярной фильтрации и сниженной канальцевой реабсорбции. Однако механизм указанных из-

менений остается неясным, так как стойких нарушений метаболизма витамина D или кальцитонина не обнаружено. Снижение всасывания и усиление выведения кальция приводят к отрицательному балансу данного элемента и развитию вторичного гиперпаратиреоза. Результатом повышения уровня ПТГ в сочетании с индуцированным ГКС увеличением экспрессии рецепторов к ПТГ является усиление опосредованной остеокластами костной резорбции и развитие гиперфосфатурии. Однако вторичный гиперпаратиреоз, связанный с повышенным уровнем кортизола в крови, является транзиторным на ранних этапах заболевания. Позднее уровень кортизола, хотя и повышенный по сравнению со средними показателями здоровых людей, все же находится обычно в пределах нормальных значений (см. табл. 27).

ГКС оказывают также прямое угнетающее воздействие на процессы формирования кости, ингибируя пролиферацию остеобlastов, снижая синтез коллагена и других белков костного матрикса, а также степень их связывания с матриксом. Кроме того, они увеличивают экспрессию рецепторов к ПТГ в остеобlastах, что повышает их чувствительность к угнетающему влиянию ПТГ. Указанные изменения функции остеобlastов сопровождаются снижением сывороточной концентрации остеокальцина.

ГКС угнетают также местную продукцию ИРФ-1 и повышают синтез ингибиторных ИРФСБ. Помимо этого, ГКС усиливают активность остеокластов и увеличивают на ранних этапах их количество, что является ответом на возникновение транзиторного гиперпаратиреоза. ГКС стимулируют также поздние стадии дифференцировки остеокластов.

Помимо влияния на метаболизм кальция и процессы остеосинтеза, ГКС оказывают значительное не прямое воздействие на костную плотность. У детей пубертатного возраста ГКС угнетают синтез половых стероидов, ингибируя высвобождение гипоталамических гонадотропинов, а также напрямую угнетают продукцию стероидов надпочечниками и гонадами. Дефицит половых стероидов способствует высокой скорости костного обмена, что со временем приводит к потере костной ткани в связи с угнетением остеосинтеза. У детей препубер-

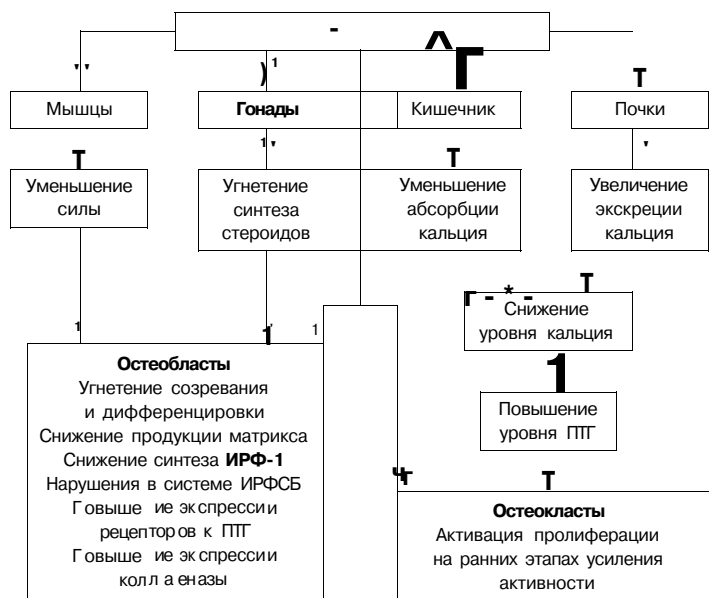


Рисунок 2. Механизм развития стероид-индуцированной остеопении.

татного возраста ГКС влияют на развитие и созревание скелета, хотя механизмы этого воздействия еще до конца не изучены. Также ГКС угнетают секрецию ГР, что обуславливает постепенное замедление процессов формирования кости. Стероидиндуцированная мышечная атрофия и слабость могут снижать нормальную механическую стимуляцию, осуществляемую интенсивными мышечными сокращениями и необходимой для формирования кости.

При мониторинге состояния пациентов с гиперкортицизмом необходим контроль МПК. Так как потеря костной плотности при повышенном уровне ГКС в крови идет быстрее в трабекулярной кости и кортикальном слое позвонков (по сравнению с кортикальным слоем трубчатых костей), первые признаки стероидного остеопороза можно выявить при исследовании поясничного отдела позвоночника. Определение содержания кальция, фосфора, метаболитов витамина D и ПТГ в сыворотке крови, экскреции кальция с мочой необходимы для выработки тактики лечения.

Важным фактором профилактики и лечения ГКС-индуцированного остеопороза является обеспечение достаточного потребления кальция и витамина D с пищей. Рекомендуются дополнительное назначение кальция в дозе 1000 мг/сут и витамина D 400 мг/сутки (2 таблетки Кальций D₃-Никомед). Ограничение потребления поваренной соли может улучшить абсорбцию кальция в почках, что предотвращает развитие вторичного гиперпаратиреоза и уменьшает скорость потери костной ткани. Однако ГКС способствуют гиперкальциемии, поэтому дополнительное потребление кальция и витамина D может усугубить эту проблему и увеличить риск развития нефрокальциноза. В связи с этим экскреция кальция с мочой должна контролироваться до начала и во время лечения, а выявленная гиперкальциемия своевременно корректироваться.

Первичный гиперпаратиреоз

Значительная потеря костной массы наблюдается у большинства пациентов с гиперпаратиреозом. Это обусловлено повышением активности остеокластов на фоне избытка ПТГ. При этом заболевании происходит ускорение как костной резорбции, так и костеобразования, но образование новой кост-

ти отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костного депо и гиперкальциемии. Влияние избытка ПТГ на почки обуславливает гиперкальциурию, повреждающую эпителий почечных канальцев и способствующую образованию камней, в некоторых случаях - развитию нефрокальциноза (отложению солей кальция в почечной паренхиме и снижению функции почек). Основной причиной первичного гиперпаратиреоза является аденома паращитовидных желез (чаще солитарная).

Диагноз основан на выявлении гиперкальциемии натощак, гипофосфатемии, повышенного уровня ПТГ-84 в сыворотке, что свидетельствует о гуморальной паранеопластической гиперкальциемии, вызванной секрецией ПТГпП.

Исследование органов и тканей обнаруживает отложения кальция в почках, мышцах (в том числе миокарде), стенках крупных артерий.

При гистологическом исследовании выявляют увеличение числа остеокластов, остеопению, очаги резорбции и замещение резорбированной костной ткани фиброзной тканью (фиброзно-кистозный остит).

Показаниями к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза являются:

- молодой возраст (до 40 лет);
- выраженная гиперкальциемия (концентрация общего кальция в сыворотке стойко превышает верхнюю границу нормы на 0,25 ммоль/л);
- повышенная экскреция кальция (содержание кальция в суточной моче превышает 0,1 ммоль/кг идеальной массы тела);
- снижение функции почек;
- значительная потеря костной массы по данным денситометрии.

У подростков с первичным гиперпаратиреозом нарушено формирование пика костной массы и после лечения сохраняются низкие показатели МПК в течение длительного периода. Наиболее часто гиперпаратиреоз обусловлен аденомой (аденомами) паращитовидных желез. У детей раннего возраста причиной чаще является мутация кальциевого рецептора, приводящая к тому, что секреция паратгормона происходит, несмотря на высокий уровень Ca²⁺ крови (в норме секреция паратгормона регулируется уровнем Ca²⁺ крови).

Глава 7.

Остеопении при ревматических заболеваниях у детей

Ревматические заболевания являются группой болезней, характеризующихся длительным хроническим течением и развитием иммунного воспаления, поражающего в первую очередь опорно-двигательный аппарат и сосуды микроциркуляторного русла.

Развитие и формирование ОП у детей с ревматическими заболеваниями связано как с самой патологией, так и с проводимой терапией. Факторы, индуцирующие развитие ОП у больных, можно разделить на три группы:

I. Факторы, связанные с ревматическим заболеванием:

- системное воспаление, сопровождающееся повышением концентрации и активности провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, 1, фактор некроза опухоли а и др.);
- распространенное поражение микроциркуляторного русла, в том числе - в костной ткани, что приводит к нарушению питания кости и развитию ОП;
- местный воспалительный процесс в суставах;
- гиподинамия;
- усиление катаболических процессов и угнетение синтеза белка;
- развитие эндокринных нарушений вследствие длительного хронического заболевания (гипотиреоз, гипогонадизм и задержка полового развития и темпов роста);
- поражение почек (например, при системной красной волчанке (СКВ), системных васкулитах) вплоть до развития хронической почечной недостаточности, приводящее к нарушениям метаболизма кальция, витамина D и факторов роста.

II. Факторы, связанные с лечебными мероприятиями:

- применение ГКС;
- применение других лекарственных препаратов, способствующих потере плотности костной ткани (гепарин, метотрексат, циклоспорин А, фуросемид, антиконвульсанты, L-тироксин и др.);
- снижение физической активности;
- ограничение времени инсоляции.

III. Общие факторы (соответствуют общим факторам риска развития ОП).

Несмотря на многофакторность причин развития остеопении при ревматических заболеваниях, ведущим и определяющим является длительный прием препаратов ГКС, которые снижают костную массу у детей при применении суточной дозы свыше 0,15 мг/кг массы тела. Соответственно наибольший риск остеопороза имеется у пациентов, получающих длительное лечение ГКС в достаточно высоких дозах. Наиболее широко применяются ГКС при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА), СКВ, ювенильном дерматомиозите (ЮДМ), системных васкулитах. В то же время в зависимости от вида заболевания прочие факторы также

вносят определенный вклад в развитие остеопороза. Например, при ЮРА огромное значение имеет иммунорегуляторный процесс, оказывающий влияние на развитие как местного (околосуставного), так и системного остеопороза. Для ЮДМ характерна низкая физическая активность и усиленный катаболизм белка, ведущие к потере костной массы, а также имеет место нарушение метаболизма кальция. Развитие остеопороза при СКВ обусловлено не только применением ГКС, но и активностью воспалительного процесса, ограничением физической активности и инсоляции. Немаловажную роль играют также нарушения метаболизма кальция и витамина D вследствие развития люпус-нефрита.

Помимо ГКС, некоторые другие препараты, применяемые в комплексном лечении ревматических заболеваний у детей, также могут способствовать снижению костной плотности, однако скорость и степень потери костной массы при их использовании существенно ниже, чем при лечении стероидными гормонами.

Развитие остеопороза при стероидной терапии обусловлено несколькими патофизиологическими механизмами, к которым относятся:

- угнетение функции остеобластов, что приводит к нарушениям роста кости;
- стимуляция активности остеокластов, приводящая к усилению костной резорбции;
- уменьшение абсорбции кальция в кишечнике;
- уменьшение почечной реабсорбции кальция, что способствует развитию гиперкальциемии;
- гормональные нарушения (гиперпаратиреозидизм, угнетение функции гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и гонад);
- угнетение системы регуляции роста (ГР - ИРФ).

Стероидные гормоны вызывают ухудшение всасывания кальция в тонкой кишке в разной степени у различных пациентов. Усиление костной резорбции во многом связано с развитием вторичного гиперпаратиреоза, являющегося следствием угнетения интестинальной абсорбции кальция. Ухудшение всасывания кальция оказывает отрицательное влияние и на метаболизм витамина D. Экзогенные ГКС угнетают секрецию гонадотропинов и адренокортикотропного гормона, что ведет к снижению интенсивности секреции половых гормонов надпочечниками и гонадами. Другим немаловажным звеном патогенеза стероидного ОП является развитие гиперкальциемии и гиперфосфатурии, возникновение которых является следствием как непосредственного воздействия ГКС на почки, так и вторичного гиперпаратиреоза. ГКС оказывают влияние и на саму костную ткань, что проявляется замедлением пролиферации и дифференцировки периостальных клеток, а также стимуляцией остеокластов и их предшественников.

Клинические проявления остеопении у детей с ревматическими заболеваниями

Как и при других формах остеопении, потеря костной массы при ревматических заболеваниях у детей может в течение долгого времени протекать бессимптомно, манифестируясь уже такими серьезными осложнениями, как компрессионные переломы позвоночника, переломы шейки бедра, тяжелый корешковый синдром.

При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на такие симптомы, как чувство усталости в спине, боли в крупных суставах (коленных, голеностопных), не связанные с основным заболеванием и развивающиеся без явных признаков воспаления. При длительном ведении пациентов, получающих ГКС, следует тщательно следить за динамикой их роста, так как, помимо стероид-обусловленной задержки роста, может наблюдаться его задержка за счет снижения высоты тел позвонков при выраженном ОП. Корешковый синдром, возникающий при компрессии нервных окончаний телами позвонков при ОП, характеризуется резко выраженным болевым синдромом, практически лишаящим ребенка возможности самостоятельно двигаться. В большинстве случаев при этом выявляются компрессионные переломы позвоночника.

Наиболее быстро потеря костной массы происходит в течение первых 6-12 мес лечения. У взрослых больных к действию ГКС более чувствительна трабекулярная кость (позвоночник, ребра), в то время как у детей кортикальная кость также подвержена их влиянию. Поэтому активные мероприятия, направленные на профилактику потери костной массы, должны проводиться постоянно всем детям с ревматическими заболеваниями.

Диагностика остеопении у детей с ревматическими заболеваниями

Учитывая высокий риск развития ОП у детей с ревматическими заболеваниями и серьезность возможных осложнений (компрессионные переломы позвоночника, переломы трубчатых костей, шейки бедра, тяжелый корешковый синдром), врачи-ревматологи и педиатры, наблюдающие таких детей, должны постоянно отслеживать факторы риска его развития, проводить активную профилактику, а при выявлении - комплексное лечение.

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие позиции, отражающие наличие дополнительных факторов риска развития ОП у таких пациентов, имеющих ревматические заболевания.

I. Общие вопросы:

- семейный анамнез (наличие переломов, диагностированного остеопороза у близких родственников);
- курение, употребление алкоголя (у подростков);
- особенности питания (низкое потребление кальция, злоупотребление солью, вегетарианская диета);
- астеническое телосложение, низкорослость.

II. Вопросы, связанные с основным заболеванием:

- частые обострения;
- возраст манифестации заболевания;
- выраженность системных и воспалительных проявлений;
- выраженность дистрофии.

Таблица 28. Рекомендуемый комплекс диагностических мероприятий, направленных на выявление остеопении у детей с ревматическими заболеваниями

Группы пациентов	Мероприятия
Все	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление факторов риска • Определение сывороточного уровня кальция, фосфора, ЩФ • Экскреция кальция с мочой • Двухэнергетическая абсорбциометрия (DEXA) поясничного отдела позвоночника
При наличии показаний	<ul style="list-style-type: none"> • Определение метаболитов витамина D • Определение уровня ППГ (GNU) • Определение уровня половых гормонов (у детей пубертатного возраста с признаками гипогонадизма) • Определение уровней гормонов щитовидной железы (свободный T4, ТТГ) • Определение ИРФ-1

III. Проводимая терапия:

- пероральный прием ГКС;
- лечение другими препаратами, способствующими потере костной массы.

Обследование детей с ревматическими заболеваниями должно быть комплексным и включать как лабораторные, так и инструментальные методы (табл. 28).

В связи с тем, что рентгенологически ОП определяется только при потере уже 30% костной массы, для ранней его диагностики необходимо использовать более чувствительный метод - двухэнергетическую абсорбциоденситометрию (DEXA). Рентгенологическое обследование скелета необходимо для диагностики компрессионных переломов позвоночника. Следует учитывать, что наиболее активно и быстро потеря костной плотности на фоне терапии ГКС происходит в трабекулярной кости, в первую очередь - позвонков и шейки бедра. Поэтому скрининговые методики с использованием ультразвуковой остеоденситометрии для обследования детей, получающих лечение стероидными гормонами, оказываются малоинформативными.

При проведении денситометрии показатели пациента обычно сравниваются с нормативными, соответствующими данному возрасту и полу. Они вычисляются с учетом массо-ростовых характеристик ребенка. Однако следует учитывать, что болезнь и прием ГКС часто ведут к нарушению роста детей с ревматическими заболеваниями, что сопровождается отставанием костного возраста. Поэтому детям с отставанием в физическом развитии перед проведением денситометрии следует проводить рентгенографию кистей рук с определением костного возраста и только после этого осуществлять обсчет показателей, полученных при денситометрии, учитывая не только фактический, но и костный возраст больных. Это позволяет получить более достоверную информацию о состоянии костной плотности и избежать заниженных результатов.

Многочисленные биохимические маркеры, такие как остеокальцин крови, костноспецифическая ЩФ и гидроксипролин мочи, могут использоваться для контроля во время лечения остеопороза.

При наблюдении этой группы больных денситометрическое обследование, направленное на выявление остеопении, следует проводить раз в год, определение лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена - раз в 3 мес (особенно при использовании ГКС).

Глава 8.

Постиммобилизационный остеопенический синдром у детей и подростков

Постиммобилизационная остеопения - состояние, возникающее вследствие иммобилизации (обездвиженности) пациента в результате тех или иных причин. В условиях бездействия уменьшается количество остеобластов и увеличивается число остеокластов на фоне перераспределения кровотока из-за сниженной мышечной активности, при этом происходит расширение внутрикостных сосудов с последующим снижением интенсивности кровотока до минимума. О насосной функции мышц и ее роли в кровоснабжении кости известно еще с 1964 г. из работ Trueta. Таким образом, выявленные первично функциональные изменения сосудов делают иммобилизационную остеопению обратимым состоянием. По данным литературы, частота постиммобилизационной остеопении составляет 67%.

По результатам ряда исследований, снижение МПК при иммобилизации определяется главным образом в трабекулярных отделах костной системы, при этом снижение костной массы составляет максимум 35% потери костных минералов. У молодых людей, как правило, имеет место благоприятный прогноз восстановления костной ткани.

При получении пациентом травмы, как правило, выполняются рентгенограммы пораженного сегмента конечности и прилежащих к нему суставных концов. При сборе анамнеза выясняется характер получения травмы. Если травма у пациента возникла при незначительном усилии или просто резком движении, данный факт может отражать нарушение плотностных характеристик кости или насыщенности ее минералами. При дальнейшем обследовании ребенка осуществляется рентгенография II пястной кости (оценка кортикального индекса) и проксимального конца бедренной кости (шейка бедренной кости) для обнаружения остеопении (частота выявления составляет 52% у пациентов с имеющимся дефицитом массы кости менее 20% и 80% - при дефиците более 20%). Имеющаяся остеопения усиливается при иммобилизации, способствующей вторичному снижению костной массы прежде всего в фиксированной конечности и в меньшей степени в организме в целом.

Сроки иммобилизации существенно влияют на степень потери МПК. Так, иммобилизация в течение 6-8 нед приводит к потере 10% МПК, что в 2 раза увеличивает риск возникновения переломов в дальнейшем, преимущественно в конечности, находившейся в состоянии иммобилизации. Тем самым, частота возникновения рефрактур (повторных переломов) напрямую зависит от степени снижения МПК. При иммобилизации нижних конечностей с захватом тазового сегмента, что по сути является достаточно жесткой степенью обездвиженности, у здоровых детей, не имевших признаков дефицита костной массы до получения травмы, отмечается потеря 1-2% содержания кальция. Результаты ряда исследований показывают, что при длительной иммобилизации среднемесячная потеря кальция (без проведения профилактических мероприятий) составляет 0,5% от МПК в организме, а в телах позвон-

ков этот показатель может достигать 1,7%, тем более что потеря кальция происходит преимущественно в трабекулярных структурах костей (поясничные позвонки, кости таза, проксимальные эпифизы бедренных костей).

Как правило, при иммобилизации до 120 сут потери МПК составляют до 1 SD (стандартного отклонения). Эти значения не выходят за пределы нормы и соответствуют остеопении. Иммобилизация в течение 1 года приводит к снижению МПК до -2,5 SD, что соответствует остеопорозу.

Рентгенологически снижение костной плотности скелета может проявляться в двух формах: в диффузной равномерной потере кальция либо в так называемой лентовидной - в местах ростковых зон. Показатели уровня кальция в крови и его экскреции с мочой остаются в пределах нормы.

Для подтверждения постиммобилизационного остеопенического синдрома наиболее диагностически значимым методом, обладающим высокой степенью чувствительности, является рентгеновская денситометрия. Но эффективность ее наиболее высока при сравнительной оценке показателей МПК в остром периоде и по окончании иммобилизации, что позволяет выявить степень снижения МПК, возникшую в период «бездействия» пациента.

Профилактика и лечение постиммобилизационного остеопенического синдрома включают ряд направлений, среди которых - лечебная гимнастика, направленная на поддержание функционального состояния мышц на должном уровне. Однако при помощи активного (физические упражнения) и пассивного (механического) воздействия удается снизить потерю кальция в среднем лишь до 0,25% в месяц. Рациональное питание должно обеспечивать суточную потребность в кальции преимущественно за счет молочных и кисломолочных продуктов. Если обеспечить данный объем кальция с помощью пищевых продуктов невозможно, следует восполнять его назначением биодоступных солей кальция (карбонат), а также применением активных метаболитов витамина D и комплексных

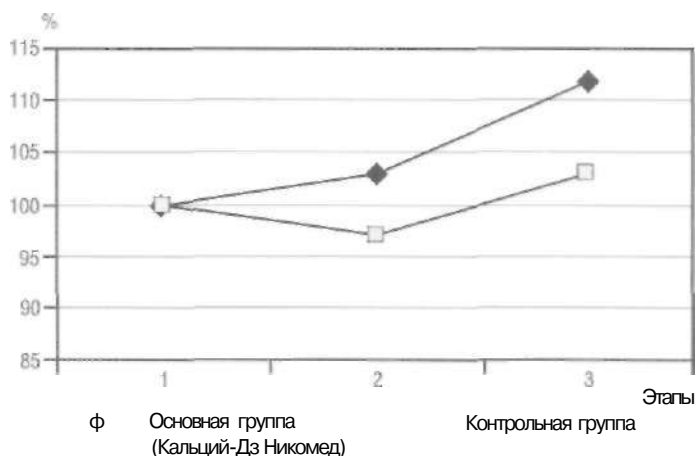


Рисунок 3. Динамика МПК в зоне L1-L4.

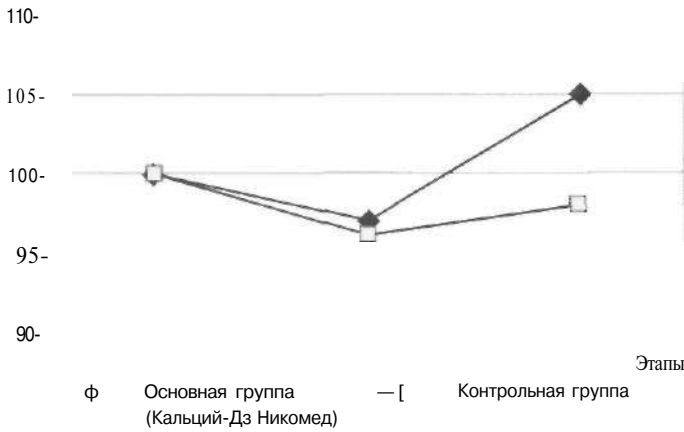


Рисунок 4. Динамика МПК в шейке правого бедра.

препаратов, содержащих в своем составе кальций и витамин D, например, Кальций-Д₃ Никомед. Медикаментозная коррекция позволяет уменьшить дефицит костной массы до 20% в течение 1 года. Согласно исследованиям О.А.Малахова (2005), у детей в возрасте 6-12 лет, имевших переломы длинных трубчатых костей, определялась неоднородность исходных показателей МПК. Применение препарата Кальций-Д₃ Никомед (200 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки) сопровождалось достоверным восстановлением показателей костного обмена (уровня остеокальцина, оксипролина,

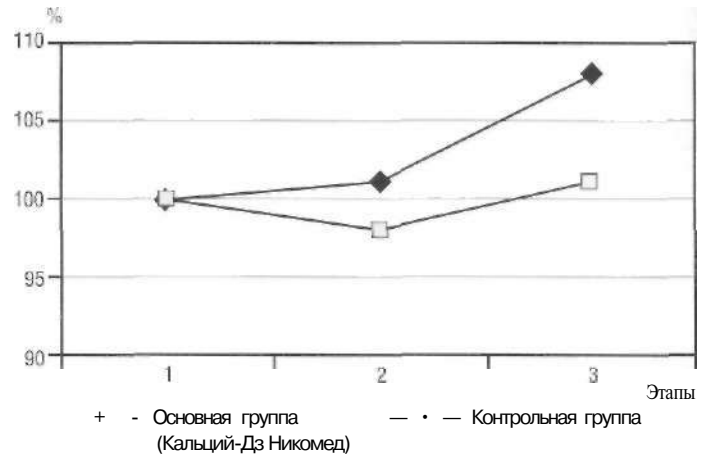


Рисунок 5. Динамика МПК в шейке левого бедра.

ЩФ) и более высоким приростом костной массы в зоне L1-L4 по сравнению с группой контроля через 6-8 нед лечения. Отмечено сокращение сроков остеорепаляции на 12% для верхних и на 11% для нижних конечностей (рис. 3-5).

Таким образом, медикаментозная коррекция постиммобилизационного остеопенического синдрома предусматривает раннее назначение лечебных средств. Позднее начало профилактических мероприятий (спустя 2-3 мес) не позволяет уменьшить потерю кальция, которая составляет в среднем 0,5% МПК в месяц.

Глава 9.

Профилактика остеопении у детей и подростков

Не вызывает сомнений необходимость более широкого внедрения в педиатрическую практику современных методов профилактики патологических состояний, препятствующих процессам адекватного формирования здорового скелета у детей и подростков. Активно и вовремя начатые превентивные мероприятия (как массовые, так и индивидуальные) помогут существенно улучшить состояние костной ткани у значительной части населения и тем самым снизить частоту переломов - как в зрелом возрасте и в старости, так и непосредственно в детстве и подростковом возрасте.

Различают первичную и вторичную профилактику. Первичная направлена на создание и поддержание прочности скелета в разные периоды жизни человека, но особенно - в период формирования пика костной массы и интенсивного роста, во время беременности, кормления грудью, при длительной иммобилизации. Вторичная подразумевает предупреждение переломов при уже развившейся остеопении или остеопорозе. При планировании лечебных мероприятий важно определить индивидуальный риск ОП, используя как прямые доказательства (оценку МПК), так и косвенные (известные факторы риска).

Рациональное питание

Основные меры профилактики остеопении и переломов включают обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция и отдельный прием при необходимости препаратов, содержащих данный микроэлемент, а также магний, медь, фтор и витамины С, В₆.

Среди различных нутриентов ведущее место в формировании костной ткани безусловно принадлежит белку, кальцию и витамину D, а также пищевым веществам, способствующим формированию кости (витамины С и В₆, магний и др.)

Адекватное потребление кальция в детском и подростковом возрасте является наиболее важным фактором для достижения оптимальной массы костей и их размера.

Однако при нарушениях процессов усвоения кальция - главным образом в связи с дефицитом витамина D, а также ряда других нутриентов - дополнительное поступление кальция в организм не приведет к существенному увеличению костной массы.

Необходимо отметить, что для адекватного обеспечения организма кальцием важно не только его достаточное поступление с пищей, но и эффективное усвоение его из пищевых продуктов в желудочно-кишечном тракте.

Факторами, улучшающими всасывание кальция в тонком кишечнике и тем самым повышающими его биодоступность, являются:

- достаточная обеспеченность организма витамином D, который необходим для нормального функционирования систем транзита кальция в энтероцитах;

- оптимальное соотношение кальция и фосфора (2 : 1), обеспечивающее исключение образования нерастворимого трехосновного фосфата кальция;
- оптимальное соотношение кальция и жира (0,04-0,08 г кальция на 1 г жира), при избытке жира в рационе в кишечнике образуются нерастворимые и плохо растворимые кальциевые мыла, которые плохо всасываются и выводятся с калом, что способствует потере значительного количества кальция;
- низкий уровень pH в кишечнике, который препятствует образованию нерастворимых кальциевых комплексов, в связи с чем стимулирующее влияние на всасывание кальция оказывает лактоза, которая способствует снижению pH в кишечнике.

Вместе с тем целый ряд алиментарных факторов способен снижать всасывание кальция в кишечнике и, следовательно, уменьшать его биодоступность вследствие образования плохо растворимых комплексов с кальцием. К их числу относятся:

- пищевые волокна (которыми богаты зерновые, плоды, овощи, сухофрукты и др.);
- фитин, входящий в состав зерновых продуктов;
- фосфаты, которыми богаты мясо и рыба;
- щавелевая кислота, содержащаяся в больших количествах в щавеле, шпинате, какао и шоколаде.

Основными источниками кальция в питании являются, прежде всего, молоко и молочные продукты, в которых содержится в зависимости от вида продукта от 120 до 1000 мг кальция на 100 г продукта (табл. 29). Таким образом, один стакан молока (200 мл) способен удовлетворить до 20-30% суточной потребности в кальции. Остальные группы продуктов, за исключением бобовых, в которых содержание кальция доходит до 100-150 мг/100 г, содержат относительно небольшие количества кальция - 10-50 мг/100 г. Молочные

Продукт	Содержание кальция, мг/100 г	Количество продукта, содержащее физиологическую норму потребности в кальции (800-1200 мг)
Молоко, кефир, 3,2%	120	650-1000 мл
Йогурт, 3,2%	119-122	650-1000 мл
Сметана, 10%	90	1000-1300 г
Творог, 9%	164	500-730 г
Сыр твердый	1000	100-120 г
Бобовые (горох, фасоль)	115-150	500-1200 г
Шоколад молочный	150-215	500 г
Овощи, фрукты, ягоды	20-50	1,5-6 кг
Мясо	10-20	4-12 кг
Рыба	20-50	1,5-6 кг
Соя	300	250-350 г
Хлеб	20-40	2-6 кг

продукты, в особенности сыр и творог, не только богаты кальцием, но и содержат его в легко усваиваемой форме и в оптимальных соотношениях с фосфором в отличие, например, от шоколада, в котором высокое содержание кальция (до 215 мг/100 г) сочетается с высоким содержанием в нем щавелевой кислоты, препятствующей адекватному всасыванию кальция.

Важно подчеркнуть, что профилактика остеопении и остеопороза должна начинаться еще в антенатальном периоде, когда идет активное отложение кальция в формирующейся костной ткани плода, требующее мобилизации кальция из организма матери. В связи с этим во время беременности потребности женщины в кальции возрастают до 1000 мг/сут в дополнение к базовой потребности. При этом необходимо также адекватное обеспечение организма женщины витамином D, потребность в котором существенно возрастает во время беременности. Показано, что у детей, родившихся от матерей, страдавших от дефицита витамина D во время беременности, более чем в 70% случаев также отмечается недостаток активных метаболитов витамина D в крови.

Учитывая увеличение потребности беременных в кальции и в других нутриентах, при невозможности их обеспечения за счет традиционных продуктов питания актуальным становится дополнительный прием в этот период комплексных витаминно-минеральных препаратов и/или использование специализированных продуктов питания для беременных женщин, содержащих адекватные количества кальция, белка, витамина D и других нутриентов.

Профилактика остеопении в постнатальном периоде должна начинаться с первых дней жизни ребенка. Одним из наиболее важных мероприятий является организация рационального вскармливания, при этом бесспорно оптимальным для ребенка является естественное вскармливание. Кальций в грудном молоке содержится в относительно небольшом количестве. Однако идеальное соотношение в нем кальция и фосфора и наличие лактозы, расщепляющейся в кишечнике до молочной кислоты, способствуют эффективному усвоению кальция.

В связи с важной ролью грудного молока в профилактике остеопении особое значение приобретает питание кормящей матери, необходимое как для адекватного роста и развития ребенка, так и для профилактики формирования остеопении у самой матери. Доказано, что при недостатке в организме матери метаболитов витамина D отмечается их дефицит и у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Грудное молоко содержит большое количество макро- и микронутриентов, и пищевой рацион кормящих женщин должен соответственно дополнительно включать 15-20 г белка, 20-25 г жира, 50-60 г углеводов, 200-300 мг кальция. При организации искусственного вскармливания следует использовать только адаптированные заменители женского молока, соотношение кальция и фосфора в которых приближается к их соотношению в грудном молоке, а содержание витамина D обеспечивает физиологические потребности в нем младенцев. Не менее важным фактором в профилактике и лечении остеопении у грудных детей является рациональное введение прикорма. Усвоению кальция способствуют также соки и фруктовые пюре, обогащенные витамином С. Для детей, находящихся на исключительно

грудном вскармливании, при отсутствии клинико-лабораторных проявлений остеопении наиболее эффективным способом профилактики являются сохранение исключительно грудного вскармливания до 6-месячного возраста и введение прикорма с 4-6 мес.

Для детей старшего возраста, особенно для подростков, питание, обеспечивающее адекватный уровень потребления и эффективное усвоение кальция, по-прежнему остается важным фактором профилактики и лечения остеопении. Показано, что частота переломов бедренной кости среди лиц с высоким потреблением кальция значительно ниже как у женщин, так и у мужчин, что объясняется, по-видимому, формированием более плотной костной массы за счет адекватного потребления кальция в детстве. Т.е. повышенное потребление кальция в подростковом возрасте способствует достижению более высокой пиковой костной массы и профилактике будущих переломов. Подтверждение этому приводится и в исследовании пар монозиготных близнецов 6-14 лет в США, в котором было показано, что дети, получавшие в течение 3 лет дополнительно к базовому рациону по 700 мг кальция в день (1600 мг/сут), имели существенно большую МПК, чем их близнецы, получавшие тот же рацион, но без добавки кальция (900 мг/сут).

Однако, по данным ряда авторов, даже при полноценном, сбалансированном и разнообразном питании с включением достаточного количества кальция у части детей может возникать остеопения. На базе Научного центра здоровья детей РАМН (Л.А.Щеплягина) были обследованы дети в возрасте 10-16 лет с выявленной остеопенией, которым проводился мониторинг возрастной минерализации костной ткани. Они получали в течение 6 мес курс Кальций-Д₃ Никомед по 1 таблетке 2 раза в день после еды (в 1 таблетке содержится 500 мг ионов кальция и 200 МЕ витамина D). Достоверно более высокие прибавки длины тела, костной массы и МПК продемонстрированы в группе детей 12-13 лет. Независимо от длительности курса (3 или 6 мес) улучшались процессы костного метаболизма, подтвержденные сывороточными маркерами (остеокальцин, С-концевые телопептиды).

Таким образом, рациональное питание, обеспечивающее детей не только кальцием и витамином D, но и комплексом заменимых и незаменимых нутриентов, является эффективным подходом к профилактике остеопении и остеопороза.

Физические нагрузки

Умеренная физическая нагрузка (каждый день не менее часа), ежедневная ходьба, занятия спортом, танцами, здоровый образ жизни улучшают состояние костной ткани и снижают риск возникновения переломов. Борьба с травматизмом - важная часть предупреждения переломов.

В 2005 г. комиссия в составе 13 международных экспертов подготовила систематический обзор литературы с анализом 850 публикаций, касающихся влияния физической активности на различные параметры здоровья школьников. В результате этого беспрецедентного исследования получена обширная доказательная база данных, свидетельствующих о благотворном влиянии физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой и кардиоваскулярной систем, а также на состояние жирового обмена, на общее самочувств-

вие (особенно при тревожно-депрессивных жалобах), прилежание и успеваемость.

Согласно заключению комиссии, физические нагрузки у детей школьного возраста должны включать ежедневные упражнения и/или занятия спортом продолжительностью не менее 60 мин. Интенсивность этих занятий может иметь умеренный или более энергичный характер (прогулки быстрым шагом, прыжки со скакалкой, игра в футбол, баскетбол и т.п.). Именно при таком физически активном режиме реги-

стрируются максимальные значения общего содержания кальция в костях скелета и минеральной плотности костной ткани (особенно у детей младших классов школы независимо от пола, а также у девочек, вступающих в пубертат). При этом, по данным более раннего мета-анализа, было четко продемонстрировано, что прочность костей позвоночника увеличивается в условиях высокой физической активности только при условии достаточного потребления кальция (более 1000 мг в день).

Глава 10.

Медикаментозная коррекция остеопении и остеопороза у детей

Исходя из современных представлений о патогенезе и этиологии ОП у детей и подростков основной целью его профилактики и лечения являются:

- увеличение или стабилизация МПК;
- нормализация или улучшение возрастных показателей костного метаболизма;
- улучшение качества кости (по результатам гистоморфологических исследований);
- предотвращение переломов;
- улучшение качества жизни больных.

В настоящее время четко доказана роль кальция как средства профилактики остеопенических состояний и остеопороза, которая необходима, в первую очередь, в подростковом возрасте для обеспечения максимально высокой пиковой костной массы. С целью восполнения недостатка кальция могут быть использованы препараты, содержащие различные его соли (карбонат, лактат и др.), при этом следует обращать внимание не только на содержание кальция в том или ином препарате, но и на процент его биодоступности (табл. 30).

Существуют различные рекомендации в отношении способов приема и суточной дозы кальция. Ввиду того, что его активный транспорт осуществляется преимущественно в верхних отделах тонкой кишки, препараты кальция для достижения максимальной абсорбции предпочтительнее всего принимать дробно малыми дозами - в два-три приема. Карбонат кальция может абсорбироваться и в условиях сниженной кислотности желудочного сока, если принимается после еды. Некоторые клиницисты, учитывая повышение костной резорбции в первой половине ночи, рекомендуют принимать кальций перед сном. Переносимость препаратов кальция хорошая, и побочные эффекты наблюдаются редко. Однако некоторые пациенты отмечают склонность к запорам.

В настоящее время широко применяются комбинированные препараты кальция и витамина D, среди которых наиболее близок физиологическим потребностям детей и подростков комбинированный препарат Кальций-Д₃ Никомед, содержащий в 1 жевательной таблетке с апельсиновым вкусом 500 мг элементарного кальция и 200 МЕ витамина D₃ и Кальций-Д₃ Никомед Форте (500 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D₃). В соответствии с возрастными потребностями в его компонентах он назначается детям до 12 лет по 1-2 таблетке в день, а подросткам - дополнительно к этому рекомендуется по 1-2 таблетке во время завтрака и ужина. Длительность постоянного приема препарата при первичном ОП должна составлять не менее 2-4 лет.

Наличие в составе современных комбинированных препаратов кальция в сочетании с витамином D₃ (холекальциферол) обеспечивает повышение всасывания минерала в кишечнике на 30-80%. Метаболические эффекты витамина-

прогормона реализуются не сразу (табл. 31) ввиду того, что после поступления в организм он требует окончательной эндогенной активации. Вместе с тем продолжительность его воздействия на обмен кальция имеет достаточно длительный характер, поскольку он обладает в определенной степени способностью к аккумуляции в жировой ткани.

Показания к назначению препаратов кальция и витамина D₃ в педиатрической

- недоношенность и/или внутриутробная задержка развития (гипотрофия плода) в анамнезе;
- недостаточное питание - низкое потребление белка, кальция и витамина D;
- рахит и его последствия;
- период активного роста, накопления пиковой костной массы скелета, период полового созревания (пре- и пубертат);
- задержка физического развития любого генеза;
- дефицит массы тела, кахексия любого генеза (особенно при нервной анорексии);
- низкая физическая активность;
- нерегулярное и/или недостаточное время инсоляции;
- эндокринные заболевания (особенно при задержке полового развития, позднем менархе, тиреотоксикозе, сахарном диабете);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, лактазная недостаточность, др.);
- заболевания почек (ренальная остеодистрофия);
- прием некоторых лекарственных препаратов: ГКС, цитостатиков, противосудорожных, ингибиторов кишечной липазы

Таблица 30. Содержание элементарного кальция в некоторых солях и его биодоступность

Соли кальция	Доля элементарного кальция (мг/г соли)	Всасывание кальция (мг/г соли)
Карбонат	400	108
Цитрат	210	74
Трифосфат	290	73
Лактат	190	55
Глицерофосфат	191	36
Глуконат	90	18
Хлорид	270	0,3

Таблица 31. Характеристика препаратов витамина D

Препарат	Активность*	Начало действия, сут	Длительность действия
Эргокальциферол	1	10-14	Недели-месяцы
Холекальциферол	1	10-14	Недели-месяцы
Дигидротахистерол	5-10	4-7	7-21 сут
Кальцифедиол	10-15	7-10	Недели-месяцы
Альфакальцидол	1000	1-2	2-3 сут
Кальцитриол	1000	1-2	2-3 сут

*По отношению к 25(OH)-витамину D₃.

(Ксеникал), аналогов люлиберина (Диферелин), дофаминомиметиков (Парлодел, Достинекс, др.);

- переломы в анамнезе (особенно малотравматичные и/или повторные).

Все средства патогенетической терапии ОП, применяющиеся у взрослых, условно можно разделить по преобладающему механизму действия на три группы (табл. 32): 1) средства, преимущественно угнетающие костную резорбцию; 2) препараты, стимулирующие костеобразование; 3) препараты многопланового действия.

Возможность применения того или иного препарата и его эффективность должны быть обоснованы с позиций доказательной медицины в многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Это положение справедливо и для взрослого населения, особенно старших возрастных групп, где частота ОП значительна. Для данной возрастной категории почти по всем применяемым препаратам проведены подобные исследования во многих странах, в том числе и России, имеются современные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ОП. Однако в отношении детей перечень таких работ, обобщающих практический опыт, пока очень мал.

С точки зрения доказанности снижения частоты остеопороза и переломов костей все указанные выше группы препаратов условно можно разделить на две большие группы:

- 1) препараты с доказанной способностью предотвращать новые переломы костей (эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР), кальцитонины, бисфосфонаты, ПТГ);
- 2) средства терапии ОП, для которых необходимо проведение дополнительных клинических исследований для подтверждения их способности достоверно снижать частоту новых переломов костей (анаболические, фториды, ГР, андрогены, оссеин, иприфлавон).

В связи с этим арсенал препаратов для лечения ОП у детей значительно меньше, чем у взрослых. **У детей не применяются** следующие группы препаратов: СМЭР, фториды, стронция ренелат, иприфлавон. Эстрогены используются только у девочек-подростков при первичном или вторичном гипогонадизме как средства заместительной гормональной терапии, в том числе и для профилактики ОП. То же справедливо и для применения андрогенов у мальчиков.

Таким образом, для лечения остеопенических состояний у детей применяются прежде всего препараты кальция, витамина D, в ряде случаев его активные метаболиты, а также кальцитонины.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследований по оценке эффективности применения препарата Кальций-Д₃ Никомед, которые проводились у различных групп больных в ведущих медицинских учреждениях России. Исследования, проведенные у детей в возрасте 6-12 лет с хронической патологией желудочно-кишечного тракта в сочетании с остеопенией (Л.С.Балева) показали, что у большинства пациентов на фоне терапии, направленной на лечение основного заболевания, при приеме Кальций-Д₃ Никомед по 1 жевательной таблетке в сутки после еды в течение 6 мес отмечалось повышение МПК (по данным ультразвуковой денситометрии), подтвержденное восстановлением биохимических показателей костного ремоделирования (остеокальцина).

Направленность действия лекарственных препаратов	Основные группы фармакологических средств
Препараты, замедляющие костную резорбцию	Кальцийсодержащие препараты Эстрогены* Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов* Кальцитонины* Бисфосфонаты (нет достаточного опыта применения у детей)
Препараты, стимулирующие костеобразование	ПТГ* ГР Анаболические стероиды Андрогены Фториды Стронция ренелат**
Препараты многопланового действия	Витамин D и его активные метаболиты Оссеин-гидроксипапатитный комплекс Иприфлавон*
*В полном объеме указанные препараты применяются у взрослых и подростков с массой тела более 60 кг. ** Для пациентов с постменопаузальным остеопорозом.	

Результаты двухлетнего наблюдения за школьниками в возрасте 12-13 лет (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет) с кариесом на начальной стадии клинического развития продемонстрировали динамику изменения очагов деминерализации. Существенный прирост степени реминерализации (53,3%) был отмечен у подростков при приеме Кальций-Д₃ Никомед по 1-2 таблетки в сутки в течение 25 дней 3 раза в год (весна, осень, зима). Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата пациентами разных возрастных групп.

Длительное применение кальция при ювенильном и большинстве вторичных ОП патогенетически оправдано, так как достаточное его потребление - необходимое условие формирования пика костной массы.

Наиболее часто для комплексного лечения ОП назначают карбонатные соли кальция (500 мг в 1 таблетке) с витамином D (в дозе 200-400 МЕ в 1 таблетке). Рекомендуемые дозы витамина D могут колебаться от 400 до 800 МЕ в день. Витамин D (400-800 МЕ) и кальций (не менее 1000 мг в день) рекомендуется принимать всем детям, длительно получающим ГСК терапию.

Бисфосфонаты являются наиболее мощными антирезорбтивными препаратами, так как непосредственно подавляют активность остеокластов, уменьшают их количество, превращение преостеокластов в остеокласты. У детей препараты группы бисфосфонатов применяются в основном при несовершенном остеогенезе, в меньшей степени - при вторичном остеопорозе на фоне ЮРА, глюкокортикоидном остеопорозе. Бисфосфонаты назначаются обязательно с препаратами кальция и витамином D, а в ряде случаев - с альфакальцидолом или кальцитриолом. Основными побочными эффектами бисфосфонатов являются эзофагиты, эрозии желудка, диспепсические явления.

Препараты кальцитонина показаны прежде всего при остеопорозе, осложненном компрессионными переломами тел позвонков с вторичным болевым синдромом. Опубликовано небольшое количество работ, посвященных применению кальцитонина при глюкокортикоидном ОП у детей. Кальцитонин обязательно назначается вместе с солями кальция и витамином D в форме дозированного интраназального спрея, подкожно или внутримышечно.

Объект исследования	Показатель	Периодичность оценки
Моча	Экскреция кальция, фосфора	Каждые 3-6 мес
Кровь	Кальций Фосфор Щф Креатинин	Каждые 6-12 мес
Остеоденситометрия тел позвонков или всего скелета		При глюкокортикоидном ОП - 1 раз в год

Если для взрослых существуют общепринятые методы профилактики и лечения ОП, то для детей эти вопросы содержат ряд спорных положений. В детском возрасте оптимальная длительность медикаментозной терапии при первичном ОП остается неустановленной. Одним из критериев эффективности лечения и профилактики ОП является динамика МПК. Прирост МПК за 1-2 года отражает положительную динамику костного метаболизма. Но какова доля прироста МПК за счет лечения, а какая часть МПК увеличилась благодаря естественному набору пика костной массы у детей, оценить достаточно трудно. Уровень биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования в крови или моче у детей по сравнению со взрослыми значительно выше и имеет возрастную динамику по мере нарастания пика костной массы. Кроме того, у детей определяется большой разброс индивидуальных показателей костного метаболизма. Их значения достигают своего максимума к началу пубертата (II стадия по Таннеру), постепенно уменьшаясь, несмотря на продолжающийся рост размеров кости и их минеральной плотности. Это затрудняет их интерпретацию при динамическом исследовании.

Гистоморфологические исследования костной ткани у детей вследствие своей инвазивности выполняются редко, в основном для дифференциальной диагностики редких вариантов остеопатии. Контроль за состоянием костного метаболизма в амбулаторных условиях осуществляется в зависимости от причины остеопенических состояний и возраста детей (табл. 33).

Отсутствие положительной динамики показателей костного метаболизма на фоне проводимой терапии требует дополнительного обследования больных детей в специализированных медицинских учреждениях для уточнения причин ОП, степени его выраженности и определения оптимальной терапии.

Достижения современной науки и практический опыт свидетельствуют о том, что проблема остеопенических состояний у детей является не менее важной, чем у взрослых пациентов. Однако целый ряд существующих методов современной диагностики остеопенических состояний у детей требуют клинической апробации и критического анализа.

Не менее важным является выбор дифференцированных методов терапии остеопенических состояний у детей раннего и старшего возраста. Настоящее руководство позволит практикующим врачам получить современную информацию о нарушениях фосфорно-кальциевого обмена у детей, обусловленных генетическими факторами или заболеваниями различных органов и систем. С учетом индивидуальных факторов риска развития остеопороза у детей должны быть определены методы и сроки его профилактики, а также патогенетически обоснованные средства терапии с применением современных препаратов кальция и витамина D₃.

Профилактика и своевременное лечение детей с остеопеническими состояниями определяют предупреждение необратимых изменений костной системы у детей и подростков, а также инвалидизацию взрослого населения.

Литература

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. *Consilium medicum*. 2004; 6(2).
2. Брикман А. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых. В кн.: *Эндокринология*. Под ред. Н. Лавина, пер. с англ. М.: Практика, 1999; 413-54.
3. Гертнер Д. Болезни костей и нарушения минерального обмена у детей. В кн.: *Эндокринология*. Под ред. Н. Лавина, пер. с англ. М.: Практика, 1999; 480-516.
4. Данниджен М.Дж. Приобретенные нарушения обмена витамина D. В кн.: *Нарушения обмена кальция*. Под ред. Д.Хит. М.: Медицина, 1985; 151.
5. Диагностика, профилактика и лечение рахита. Методические рекомендации РТ (Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Архипова Н.Н.). Казань, 1997.
6. Запруднов А.М., Григорьев К. И. Рахит у детей. М., 1997.
7. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов. *РМЖ*. 2004; 12(7).
8. Коваленко Т.В., Трусов В.В., Аметов А.С. Диагностическое значение исследования кальцитонина при нагрузке кальцием у детей с рахитом и рахитоподобными заболеваниями. *Педиатрия*. 1989; 6: 54-7.
9. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Современные подходы к профилактике и лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей. М., 2000.
10. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Профилактика и лечение рахита у детей. *Педиатрия*. 1991; 7: 28.
11. Кривошапкина Л.Д., Скородок Б.В. В сб.: «Достижения науки - в практику детского эндокринолога». М., 2005.
12. Кузнецова Г.В., Чумакова О.В., Щеплягина Л.А. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004; 3(3): 97-8.
13. Мальцев С.В., Шакирова Э.М. Рахит у детей. *Казан, мед. журнал*. 1995; 2: 120-4.
14. Методические рекомендации МЗ СССР. Диагностика и лечение рахитоподобных заболеваний у детей. Под ред. Ю.Е.Вельтищева. М., 1988.42.
15. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости. Клиническая лабораторная диагностика. 1999; 4: 11-7.
16. Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Частота дефицита витамина D среди подростков московской выборки. *Научно-практическая ревматология*. 2005; 1: 85-90.
17. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: СТИН; 1997. 429.
18. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы. *РМЖ*. 1998; 6(18): 1176-80.
19. Насонов Е.Л. Кальций и витамин D: роль в профилактике и лечении остеопороза и других заболеваний человека. *Consilium medicum*. 1999; 1(5): 12-3.
20. Новиков П.В., Кази-Ахметов Е.А., Сафонов А.В. Новая (водорасстворимая) форма витамина D для лечения детей с витамин D-дефицитным и наследственным - D-резистентным рахитом. *Рос. вестн. перинат. и педиатрии*. 1997; 6: 56-9.
21. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Министерство здравоохранения СССР. М., 1991.
22. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста. Методические рекомендации. М., 1990.
23. Рожинская Л.Я. Основные принципы и перспективы профилактики и лечения остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 1998; 1: 36-9.
24. Рожинская Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 1998; 1: 43-5.
25. Рожинская Л.Я. Роль кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза. *РМЖ*. 2003; 11(5).
26. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий. Под ред. проф. Е.И.Маровой. М., 1997.
27. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей. *Вопр. детской диетологии*. 2003; 1: 40-9.
28. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. *Вопр. питания*. 2003; 1:34-3.
29. Струков В.И. Рахит у недоношенных детей. Пенза, 1999; 29.
30. Торопцова Н. В., Беневоленская Л. И. Подходы к профилактике и лечению остеопороза. *Лечащий врач*. 2005; 4.
31. Шабалов Н.П. Детские болезни. Сотис. СПб., 1993.
32. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани. *Consilium medicum*. 2003; 5(6).
33. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики. *РМЖ*. 2003; 11(27): 1554-6.
34. Abelow V.J., Holford T.R., Insogna K.L. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. *Calcified Tissue International*. 1992; 50:14-8.
35. Adachi J.D., Benser W.G., Bianchi F. Vitamin D Calcium in the Prevention of Corticosteroid Induced Osteoporosis: A 3 Year Followup. *The Journal of Rheumatology*. 23(3): 995-1000.
36. American Academy of Pediatrics. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 1999; 104(5): **1152-7**.
37. American college of rheumatology task force on osteoporosis guidelines. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1996; 39(11): 1791-801.
38. Briggs G.G., Freeman R.C., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation, 1992; 669-73.
39. Barclay L, Murata P. School-Age Youth May Need One Hour of Moderate to Vigorous Physical Activity Daily to Be Healthy. <http://www.medscape.com/viewarticle/506753>.
40. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. Calcium and Vitamin D3 Supplementation Prevents Bone Loss in the Spine Secondary to Low-Dose Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 1996; 125(12): 961-8.

41. Charles Dent: Keynote address: problems in metabolic bone disease. In: Frame B., Duncan H. (eds) *Clinical aspects of metabolic bone disease*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973; 1-7.
42. Chesney R.W. Recent developments in vitamin D metabolism and its clinical application for renal disease. *Ind.I.Pediatr.* 1988; 55(4): 504-11.
43. ICSI Health Care Guideline: *Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, USA*, 2004.
44. ISCD positions, *Journal of Clinical Densitometry*, 2005.
45. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
46. Diamond F.B. Jr., Root A.W. Disorders of calcium metabolism in the newborn and infant. In: *Pediatric endocrinology*. Ed. by M.A. Sperling. 2nd ed.; Saunders, Philadelphia; 2002; 97-110.
47. De Luca H.F. Some new concepts emanating from a study of the metabolism and function of vitamin D. *Nutrition Reviews*. 1980; 38: 169-82.
48. Foldes J., Balena R., Parfitt A.M., Kleerekoper M. Hypophosphatemia rickets with aluminium-containing antacid. *Bone*. 1991; 12(2): 67-71.
49. Hochberg Z., Bereket A., Davenport M. et al. On behalf of ESPE Bone Club. Consensus Development for the Supplementation of Vitamin D in Childhood and Adolescence. *Horm. Res.* 2001.
50. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *The Journal of Pediatrics*, 1995; 126(5), Part I: 736-41.
51. Lawrence J. Machin. *Handbook of vitamins, Part II*, 1991; 60-98.
52. levers-Landis C.E., Burant O, Drotar D., Morgan L., Trapl E.S., Colabianchi N., Kwoh OK. A randomized controlled trial for the primary prevention of osteoporosis among preadolescent girl scouts: 1-year outcomes of a behavioral program. *Journal of Pediatric Psychology*. 2005; 30(2): 155-65.
53. levers-Landis C.E., Burant O, Drotar D., Morgan L., Trapl E.S., Kwoh OK. Social support, knowledge, and self-efficacy as correlates of osteoporosis preventive behaviors among preadolescent females. *Journal of Pediatric Psychology*. 2003; 28(5): 335-45.
54. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9: 84-101.
55. McKenna M.J., Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 1998; 8 (Suppl. 2): 3-6.
56. Mustafa A., Bigras J.L., McCrindle B.W. Dilated cardiomyopathy as first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15(6): 699-701.
57. Matkovic V., Heaney R.P. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55: 992-6.
58. Orcel P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Revue du rhumatisme (Engl. Ed.)*, 1997; 64 (6 suppl.): S70-S4.
59. National Institutes of Health Consensus Conference. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. *J.A.M.A.* 1994; 272:1942-8.
60. National Institute of Health. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy*. NIH Consensus Statement. 2000; 17(1): 1^15.
61. National Osteoporosis Foundation, *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Excerpta Medica, Belle Meade NJ, 1999.
62. *Osteoporosis, Second Edition*, Edited by Robert Marcus, David Feldman, Jennifer Kelsey, Academic Press, Copyright© 2001, 1996 by Academic Press.
63. Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Pract.* 2001;7:293-312.
64. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Fifth Edition*, An Official Publication of the ASBMR, 2003; 567.
65. Prentice A., Parsons T.J., Cole T.J. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 837^42.
66. Prummel M.F., Wiersinga W.M., Lips P. The Course of Biochemical Parameters of Bone Turnover during Treatment with Corticosteroids. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 1991; 72(2): 382-6.
67. Reid I.R. Glucocorticoid osteoporosis - mechanisms and management. *European Journal of Endocrinology*, 1997; 137: 209-17.
68. Root A.W., Diamond F.B. Jr. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. In: *Pediatric endocrinology*. Ed. by M.A. Sperling. 2nd ed.; Saunders, Philadelphia; 2002; 629-88.
69. Scharla S. H. Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries. *Osteoporos Int.* 1998; (Suppl. 8): S7-S12.
70. Specker B.L. Evidence for an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 1539^14.
71. Sydney Lou Bonnick, *Bone Densitometry in Clinical Practice*, 2004 Humana Press Inc. 411.
72. Thomas M.L., Loud-Jones D.M., Thadhani R.I. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *The New England Journal of Medicine*, 1998; 338(12): 777-83.
73. Tokita A., Nittono H., Mori T., Maruyama T. et al. Vitamin D metabolism in pre-operative extrahepatic biliary atresia. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80(6-7): 634-9.
74. Uysal S., Kalayci A.G., Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr. Cardiol.* 1999; 20(4): 283-6.
75. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1999; (Suppl. 69): S842-S56.
76. Wosje K.S., Specker B.L. Role of calcium in bone health during childhood. *Nutr. Rev.* 2000; 58(9): 253-68.
77. WHO Study Group «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis», Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.