

ПРОГРАММИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СКЕЛЕТА У ДЕТЕЙ: РОЛЬ ВИТАМИНА D

Л.А. ЩЕПЛЯГИНА

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

В настоящее время доказано, что недостаточное обеспечение матери витамином D приводит к его дефициту у плода. Недостаток витамина D у плода значительно повышает риск нарушения кальций/фосфорного обмена, уменьшения размеров скелета ребенка антенатально и постнатально, а также влияет на рост ребенка, минеральную костную плотность и повышает риск переломов в трудоспособном возрасте.

Ключевые слова: витамин D, антенатальное программирование кости.



ИСТОРИЯ ВОПРОСА

С 90-х годов обсуждаются различные аспекты влияния питания плода на развитие хронической соматической патологии у человека в постнатальный период [1–6]. Если плод получает достаточное количество нутриентов и кислорода, то этот процесс протекает физиологически. Если плод вынужден адаптироваться к дефициту питательных веществ и кислорода, то ограничивается клеточное деление, особенно в тех тканях, которые находятся в «критической» стадии развития. Даже короткие периоды недостаточного поступления нутриентов могут изменять число клеток в ряде органов, таким образом «программируя» состав тела. Экспериментальные наблюдения свидетельствуют о том, что нарушение сбалансированности питания также способно неблагоприятно влиять на органы и ткани, в том числе на костную массу. Отмечается, что младенцы, у которых антропометрические параметры при рождении меньше нормы, не достигают среднего роста к 7-летнему возрасту и имеют высокий риск переломов [7]. Считается [8,9], что причиной переломов у этой категории детей является неадекватная минерализация скелета на фоне ускоренного роста костей [8]. Существует еще один путь перепрограммирования генетически определенной траектории развития кости. Он заключается в том, что повреждающие факторы могут индуцировать более устойчивые изменения экспрессии генов в результате эпигенетической модификации ДНК, например, вследствие нарушения процессов метилирования ДНК [4,6,8] во время гестации. Этот молекулярный механизм, при ряде неблагоприятных условий, может стать фактором, способным стойко нарушать физиологические функции в постнатальный период. Важным итогом научных исследований в нутрициологии является доказательство того, что неполноценное питание в перинатальный период взаимосвязано с костной массой взрослого человека [1,4,8]. При этом, до настоящего времени остается неясным, имеет ли эта связь истоки в перинатальном периоде, будет ли это результатом объединения факторов риска (ФР) из перинатального развития – программирования, или является итогом изменения костей скелета в период после рождения, или отражает нормальные взаимоотношения между размерами скелета и костной массой? Чтобы окончательно уточнить этот вопрос, необходимо определить, в чем выражаются клинические последствия перинатального программирования скелета [4]. Многочисленные исследования в этом направлении в конечном итоге позволили предположить, что в перинатальном периоде формируется костный фенотип человека [6].

Витамин D, рост и минерализация скелета

Витамин D регулирует 3% человеческого генома, включая гены, отвечающие за здоровье кости на протяжении всей жизни человека [9–11]. «Статус витамина D» матери

определяет вариабельность кости новорожденного ребенка, последующее ее развитие и рост [12–14]. В настоящее время убедительно доказано участие витамина D в минерализации скелета и формировании его размеров, процессах костного моделирования и линейного роста ребенка на ранних этапах онтогенеза [15–19]. Общепринято считать, что антенатальный (фетальный) период и ранний возраст имеют большое значение для развития и роста костей. Постнатально минерализация скелета существенно зависит от качества питания и в основном завершается к 18–20 годам.

Изначально [8] костная масса ребенка на грудном вскармливании (ГВ) меньше, чем у детей на искусственном вскармливании (ИВ). В тоже время доказано, что в дальнейшем она увеличивается и к 8 годам имеет сопоставимые значения с аналогичными параметрами при ИВ. Это наиболее очевидно на примере недоношенных детей.

Влияние характера питания матери во время беременности на кость ребенка может наиболее отчетливо проявляться в возрасте с 6 до 16 лет. Положительно влияет на кость растущего ребенка потребление матерью молока, кальция, витамина D, белка, фосфора, однако, различие в их потреблении не отражалось на частоте переломов у ребенка. В тоже время доказано, что избыток жира в рационе матери сопровождался более низким содержанием минерала в кости младенца и, соответственно — более высоким риском переломов [8].

Траектория показателей МПК от 8 до 16 лет строго определена и характеризуется постепенным увеличением соответствующих показателей (содержание минерала, площадь минерализации, минеральная плотность кости). В процессе роста допускаются несущественные флюктуации показателей минеральной плотности кости [8].

Важно также иметь в виду, что обеспеченность витамином D матери [9] имеет большое значение для накопления кальция и нормального костного моделирования у младенца. [20,21].

Обеспеченность витамином D ребенка антенатально и постнатально является одной из важных проблем, связанных с формированием, минерализацией и ростом скелета [22–31]. Назначение беременным женщинам пищевых добавок или препаратов, содержащих витамин D, редко анализировали с позиций их влияния на кость ребенка. В тоже время есть данные, что назначение женщине витамина D во время беременности сопровождается снижением активности изофермента «костная щелочная фосфатаза» и уменьшением размеров большого родничка. Эти изменения можно рассматривать в качестве маркеров улучшения процессов костеобразования и роста трубчатых костей новорожденного.

При ретроспективном обследовании матерей, которые получали витамин D [10], выявлено, что у них выше минеральная плотность кости (МПК) в дистальном отделе

* e-mail: cheply@mail.ru

лучевой кости и шейке бедра. Таких изменений не отмечено в позвонках поясничного отдела позвоночника, то есть в костях с преобладанием губчатой кости. Установлено также, что обеспеченность витамином D матерей во время беременности является предиктором количества костной массы у детей в возрасте 9 лет. Изучение обеспеченности витамином D матерей во время гестации позволило также выявить устойчивую тенденцию к снижению 25-гидроксивитамина D–25(OH)D от 1-го триместра к 3-му, независимо от его уровня в 1-м триместре [10]. Доказано, что исходный уровень 25(OH)D (1-й триместр) определяет степень снижения 25(OH)D в конце гестации. Так, если у женщин значение 25(OH)D в 1-м триместре составляет 32,0 нмоль/л, то в 3-м триместре соответствующее значение снижается до 12 нмоль/л. При значении 25(OH)D у женщин в начале беременности, т.е. в 1-м триместре, равном 74,0 нмоль/л, его уровень в 3-м триместре составит в среднем 56 нмоль/л. Таким образом, уровень 25(OH)D с 28-ой недели гестации до периода родоразрешения уменьшается с 55 нмоль/л до 37,4 нмоль/л ($p < 0,05$), то есть на 32%. Закономерностью можно считать и тот факт, что низкий уровень витамина D у матери сопровождался низким показателем витамина D у новорожденного. В настоящее время доказано, что у матерей, потреблявших ежедневно недостаточное количество витамина D (в среднем = 149 МЕ/день), 70% новорожденных детей имеют уровень 25(OH)D в пуповинной крови менее 27,5 нмоль/л, что считается «критическим» значением, которое неблагоприятно для растущего младенца.

При физиологическом течении беременности показатели обеспеченности матери кальцием, фосфором, как правило, также взаимосвязаны с соответствующими параметрами новорожденного [6].

Взаимосвязь обеспеченности младенца витамином D с минерализацией скелета и его размерами представлена в табл. [16].

Питание матери и минерализация скелета ребенка

Очевидно, что развитие кости и рост скелета являются составляющей метаболического процесса, часть которого может быть модифицирована. Одним из модифицирующих факторов является питание матери во время беременности, эссенциальными компонентами которого считаются «строительные» нутриенты (кальций, фосфор, магний) и витамин D. Обеспеченность ими плода полностью зависит от обеспеченности матери этими нутриентами. При рождении их удельный вес в составе минерала кости составляет соответственно: 98, 80 и 68%. Период усвоения минералов плодом начинается в середине гестации (минимальное) и достигает максимума на протяжении 3-го триместра. Прочность костей плода во многом определяется количеством минерала, которое перешло через плаценту, накоплением минерала в кости и уровнем резорбции кости антенатально. Одной из причин, определяющих содержание костного минерала (СКМ) плода, является также состояние минерального обмена у матери, наличие факторов, снижающих поступление минерала (уменьшение его в организме матери или ее болезни, снижающие усвоение кальция или увеличивающие его потери). Кроме того, это могут быть другие факторы, которые негативно влияют на транспорт минералов через плаценту, что отрицательно влияет на минерализацию костей плода. Таким образом, питание матери, в первую очередь, потребление кальция, др. минералов и витамина D, во время беременности имеет существенное значение для роста и развития плода [30,31].

Низкий уровень 25(OH)D во время беременности может влиять не только на рост и накопление минерала в кости

плода, но и на соответствующие процессы постнатально, включая детей старшего возраста [30,31].

Установлено, что дети матерей, которые чаще употребляли во время беременности обогащенную кальцием пищу, имели более высокое СКМ (Total Body; $\beta=0,11$; $p < 0,001$). Потребление беременными женщинами большого количества фруктов, овощей, цельнозернового хлеба, риса также сопровождалось более высоким уровнем СКМ во всем теле (Total Body; $r=0,23$; $p=0,001$) и МПК в поясничном отделе позвоночника ($r=0,15$; $p=0,02$). Выявлена также взаимосвязь количества потребляемого матерью кальция в ранние сроки гестации с увеличением СКМ и МПК поясничного отдела позвоночника ($p < 0,02$) доношенных новорожденных детей. У детей матерей, получавших во время гестации достаточное количество белка, кальция, фосфора и магния, отмечались существенно более высокие показатели СКМ и МПК во всем теле (Total Body). При анализе СКМ и МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и всего тела методом DXA у детей 8-ми лет установлено, что МПК (Total Body) положительно коррелировала с потреблением матерью магния ($r=0,27$; $p < 0,006$), фосфора ($r=0,25$; $p < 0,021$), кальция ($r=0,25$; $p < 0,021$) и белка ($r=0,25$; $p < 0,045$). Дети с оптимальным питанием имели значимо выше МПК во всех участках скелета: шейке бедра — на 5,5%, в поясничном отделе — на 12%, во всем теле — на 6,8%. Примечательно, что, при уровне 25(OH)D в крови матерей менее 28 нмоль/л, на 28-32 неделе гестации у 7,2% новорожденных длина голени (от колена до пятки) была на 4,3 мм меньше, чем у детей матерей с нормальной обеспеченностью витамином D (95% CI: 7,3–1,3).

Таким образом, питание и уровень витамина D матери являются эссенциальными факторами для роста и накопления минерала в костях скелета на протяжении внутриутробного развития плода. Очевидно, что недостаточность витамина D во время беременности связана с нарастанием риска дефицита витамина D у плода, новорожденного и ребенка в постнеонатальном периоде.

Очевидно, что для формирования здорового скелета человека необходимо создавать оптимальную внутриутробную среду.

Поскольку дефицит витамина D не является редкостью, важно иметь в виду, что недостаточная обеспеченность ви-

Таблица 2.

Рекомендации по ежедневному потреблению кальция, фосфора, витамина D*

Параметры	Кальций (мг)	Фосфор (мг)	Витамин D (МЕ)
3-й триместр беременности+лактация	1500	1500 ³	400-1000 ¹
Недоношенные дети	180/кг	140/кг	200-400 ¹
Доношенные дети 1-го года жизни	400	300 ³	200-800 ¹
Дети	800	800 ³	0-400 ²
Подростки	1200	1200 ³	0-1000 ²
Хронические болезни	800-1200	800-1200 ³	400 ^{2,4}
Лекарственная терапия	800-1200	800-1200 ³	0-1000 ²

1 — высокая доза рекомендуется для лиц с темной кожей, когда ограничена солнечная экспозиция

2 — во время подросткового периода, при повышенной физической активности, т.п.

3 — фосфаты присутствуют в большом перечне продуктов, при нормальной диете не требуется дополнительного приема

4 — При назначении начальной дозы 1200 МЕ у больных с нарушением всасывания необходимо мониторировать 25(OH)D уровень в крови

* Hochberg Z., Bereket A., Davenport M., et al. *Horm Res* 2002;58:39-51.

тамин D во время беременности может привести к медленным темпам роста, изменению развития плода, нарушению роста детей в постнатальный период и недостаточной минерализации костей скелета ребенка. В последующие годы жизни эти состояния, как правило, персистируют и имеют негативные последствия для взрослого человека в виде развития остеопороза и возникновения переломов костей.

Учитывая изложенное, становится очевидным, что прием витамина D во время гестации и кормления ребенка грудью является обязательным.

При этом важно учитывать, чтобы в составе дневного рациона младенца соблюдались определенные соотношения между поступающим количеством витамина D, кальция и фосфора (табл.2).

Распознавание факторов риска и ранняя диагностика обеспеченности витамином D матери во время беременности и лактации являются важными инструментами профилактики дефицита витамина D и, связанных с этим, осложнений у родившегося ребенка в виде низких СКМ и МПК, недостаточных темпов роста и высокого риска переломов в младенческом, детском, трудоспособном и пожилом возрасте.

SUMMARY

Well known that the lack of vitamin D in mother leads to its deficiency in the fetus. Vitamin D deficiency in the fetus significantly increases the risk of disorders of calcium/phosphorus metabolism, decreases of size of ante — and postnatal skeleton of the child, and affects the child's growth, bone mineral density and increases the risk of fractures in working age.

Keywords: vitamin D, antenatal bone programming.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker D.J.P., Hales C.N., Fall C.N. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (Syndrom X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*.1993;36(1):62-67.
2. Friksson J.G., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adults disease:strength of effects and biological basis.*Int. J Epidemiol*. 2002; 31:6:1235-39.
3. Barker D.G.P., Osmond C., Forsen T.J. Trajectories of growth among children who later have coronary events. *N Engl J Med*. 2005;353:1802-1809.
4. Newnham J.P., Ross M.G. Early Life Origing of Human Health and Disease/KARGER.-2009.224p.
5. Нагаев Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» метаболических процессов и синдрома задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии*.2010;6:32-40.
6. Devlin M.J., Bouxse M.L. Influence of pre- and perinatalnutrition on skeletal acquisition and maintenance. *Bone*. 2012;50: 444-4514.
7. Cooper C., Fall C., Egger P., et al. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis*.1997; 56:17-21.
8. Graeme J. Early life Nutrition and Bone Development in Children: (Nestle Nutrition Institute Workshop Series, pediatric program).2012;68:227-236.
9. Vitamin D and Rickets /ed. Hocberg.2003; 291p.(series Editor: M.O.Savage).
10. Thomas S.D.C., Fudge A.N., Whiting M., et al. The correlation between third-trimester maternal and newborn-serum25-hydroxy-vitamin D in a selected South Australian group of newborn Samples. *BMJ Open* 2011.
11. Viljakainen H.T., Saarnio E., Hytintantti T., et al. Maternal Vitamin D Status Determines Bone Variables in the Newborn. *J Clin Endocrinol Metab*. April 2010; 95(4):1749-1757.
12. Backström M.C., Mäki R., Kuusela A.L., et al. Sievänen. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80:F161-F166.
13. Salle B. L., Delvin E.E., Lapillonne A., et al. Perinatal metabolism of vitamin D1-3. *Am J lin Nutr*. 2000;71(suppl.):1317S-24S.
14. Dror D.K., King J.C., Fung E.B., et al. Evidence of Associations Between Feto-Maternal Vitamin D Status, Cord Parathyroid Hormone and Bone-Specific Alkaline Phosphatase and Newborn Whole Body Bone Mineral Content. *Nutrients*. 2012;4:68-77; doi:10.3390/ nu4020068.
15. Weiler H., Fitzpatrick-Wong S., Veitch R., et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ*. MAR. 15, 2005; 172.
16. Garza-Gasohol A.C., Rivas-Ruiz R., Clark P. Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood. Review of the literature. *Bol. Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69 (2):83-90.
17. Lanham S.A, Roberts C., Habgood A.K., et al. Effect of vitamin D deficiency during pregnancy on offspring bone structure, composition and quality in later life. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(1):49-55.
18. Kimberly O'B., Carmen M.D., Ritchie D., et al. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium intake affect rates of bone calcium deposition during pregnancy and the early postpartum period. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:64-72.
19. Weisz M. G., Albury R.W. Osteoporosis in survivors of early life starvation. *Australian J Primary Health*. 2013;19:3-6.
20. Antoniadis L., MacGregor A.G., Andrew T., et al. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology*.2003; 42:791-796.
21. Mohamed A., Koumil E.I., Alii Y.F., et al. Impact of maternal vitamin D status during pregnancy on neonatal vitamin D status. *The Turkish Journal of Pediatrics*. July-August. 2013;55:371-77.
22. Mulligan M.L, Felton S.K., Riek A.E., et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstetrics and Gynecoljgy*.2010; 202:429.e1-9.
23. Щеплягина Л.А., Крутикова Н.Ю., Монсева Т.Ю. и др. Состояние костного метаболизма и линейный рост младенцев в зависимости от обеспеченности матери кальцием. *Вопросы современной педиатрии*.2006;5(5):86-89.
24. Щеплягина Л.А. Антенатальная профилактика рахита. *Лечение и Профилактика*. 2013; 6:7-12.
25. Maghbooli Z., Hossein-Nerhad A., Shafaei A.R., et al. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Child birth*. 2007; doi:10.1186/4-71-2393-7-1.
26. Morley R., Carlin J.B., Pasco J.A., et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:906-912.
27. Prentice A., Jarjou L., Golberg G., et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and birth weight, growth and bone mineral accretion of Gambian infants. *Acta Paediatr*. 2009; 98:1360-62.
28. Javaid M.K., Crozier S.R., Harvey N.C., et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006; 367:36-43.
29. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., et al. Maternal Vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J ClinNutr*. 2008; 6(2):68-77.
30. Dijkstra S.H., van Beek A., Janssen J.W., et al. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child*. 2007;92:750-753.
31. Mahon P., Harvey N., Crozier S., et al. Low maternal vitamin D status and bone development: cohort study. *J Bone Miner Res*. 2010;25:14-19.