

УДК 616-008.9-053.2/7+616.7

# НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

А.Б. Богосьян, Е.Ю. Шлякова, Д.С. Каратаева, И.В. Мусихина, Е.В. Пученкина,

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»

Каратаева Дарья Сергеевна – e-mail: mrzr@rambler.ru

Дефицит витамина D представляет серьезную проблему у детей раннего возраста, имеющих тяжелую патологию опорно-двигательного аппарата (ОДА). Определен уровень витамина D и кальций-фосфорный обмен у 76 детей с патологией ОДА, в том числе 10 – с болезнью Блаунта, 26 – с врожденным вывихом бедра, 25 – с врожденной косолапостью, 15 – с остаточными явлениями рахита, 15 условно здоровых детей аналогичного возраста обследовано в качестве контрольной группы. Выявлена высокая частота снижения уровня витамина D у детей с заболеваниями ОДА: 100% – с болезнью Блаунта, 85,5% – с остаточными явлениями рахита, 71,5% – с ВВБ, 75,7% – с ВК, что существенно выше данных контрольной группы (33,5%). Гиповитаминоз витамина D статистически чаще встречался у детей с осложненным течением ортопедической патологии ( $p=0,03$ ). Выявлена связь между низким уровнем витамина D и болезнью Блаунта, что позволяет осуществлять дифференциальную диагностику.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, патология опорно-двигательного аппарата, кальций-фосфорный обмен, витамин D.

Deficiency of vitamin D is a serious problem in children of early age with bone and joint pathology (BJP). The levels of vitamin D and indicators of calcium-phosphoric metabolism were investigated in 76 children with BLP, including 10 patients with Blount disease, 26 – with a congenital hip dislocation, 25 – with a congenital clubfoot, 15 – with the residual signs of the rickets. Fifteen practically healthy children of similar age were surveyed as control group. The high rate of decrease in level of vitamin D in children with BJP was revealed which in patients with Blount disease was 100 %, residual signs of rickets - 85,5 %, congenital hip dislocation - 71,5 %, congenital clubfoot - 75,7 %. Those rates were significantly higher then in control group (33,5 %). Hypo vitamin D status was met in children with complicated forms orthopedic pathology in statistically proved high rate ( $p=0,03$ ). Relationship between low level of vitamin D and Blount disease was revealed that allows make a differential diagnosis.

**Key words:** infants, bone and joint pathology, calcium and phosphorus metabolism, vitamin D.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в последние десятилетия происходит увеличение частоты и тяжести как врожденной, так и приобретенной патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА) у детей. Одновременно с этим установлено, что сниженные показатели костной массы имеются у 7–42% у детей в возрасте от 5 до 16 лет [1, 2, 3]. В детском возрасте процессы роста сочетаются с положительным балансом костной ткани, и происходит накопление пиковой костной массы. Ключевым элементом, необходимым для формирования минеральной плотности кости (BMD) является витамин D, который обеспечивает не только регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, но и поддерживает функционирование многих органов и систем. Рецепторы к кальцитриолу, являющемуся гормонально-активной формой витамина D, обнаружены в 36 различных тканях организма. Дефицит витамина D – распространенная проблема в педиатрической практике. При нарушении метаболизма витамина D у детей до трех лет развивается рахит, в более старшем возрасте формируется остеопенический синдром. Кроме того, установлено влияние витамина D на минерализацию хондроцитов пластинки роста и предполагается, что его низкий уровень является фактором риска возникновения болезни Блаунта. [4]. В связи с этим диагностика уровня обеспеченности витамином D и активная профилактика может существен-

но повлиять на распространенность, прогрессирование и исходы заболеваний ОДА.

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является уровень в крови его основной циркулирующей (транспортной) формы, образующейся в печени, 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D3). Уровень 25-гидроксиколекальциферола является суммарным отражением эндогенного образования холекальциферола в коже и его перорального поступления [5]. Концентрации 25(OH)D3, соответствующие достаточному содержанию, дефициту холекальциферола и гиповитаминозу D, были определены в ходе многочисленных исследований (таблица 1).

В норме концентрация этого метаболита у здоровых детей превышает 100 nmol /L по данным Д.Е. Шилина [6] и 75–50 nmol /L по данным зарубежных авторов, а градации его снижения имеют разную количественную и терминологическую дефиницию.

**Целью настоящего исследования** являлось изучение уровня витамина D и кальций-фосфорного обмена у детей с патологией ОДА.

## Материалы и методы

Обследовано 76 детей с патологией ОДА из групп риска по дефициту витамина D и нарушению кальций-фосфорного обмена и 15 условно здоровых детей в возрасте  $3,2 \pm 1,8$  года

(от 1,4 до 5 лет). Клиническая характеристика обследованных детей представлена в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 1.**

**Концентрация 25(ОН)D3 в сыворотке крови в зависимости от обеспеченности организма витамином D**  
(по данным различных авторов).

| Уровень 25(ОН)D3 | Обеспеченность организма витамином D |
|------------------|--------------------------------------|
| >100 nmol /L     | достаточная [6]                      |
| > 75 nmol /L     | достаточная [5,7]                    |
| > 50 nmol /L     | достаточная [5, 8]                   |
| 30-50 nmol /L    | недостаточная [5, 9]                 |
| 12-30 nmol /L    | дефицит (гиповитаминоз D) [5, 9]     |
| < 12 nmol /L     | выраженный дефицит [5, 9]            |

**ТАБЛИЦА 2.**

**Характеристика обследованных детей по полу и патологии ОДА**

| Патология ОДА          | Мальчики  | Девочки   | Итого     |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Рахит                  | 9         | 6         | 15        |
| Болезнь Блаунта        | 4         | 6         | 10        |
| Врожденный вывих бедра | 6         | 20        | 26        |
| Врожденная косолапость | 15        | 10        | 25        |
| Контрольная группа     | 7         | 8         | 15        |
| <b>Итого</b>           | <b>41</b> | <b>50</b> | <b>91</b> |

Уровень витамина D определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с применением тест-систем «25 Hydroxy Vitamin D, EIA» (IDS, Британия). Показателем достаточного уровня витамина D в нашем исследовании была принята концентрация >75 nmol /L [2]. Статистический анализ проводили с помощью ППП STATISTICA 6.0. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

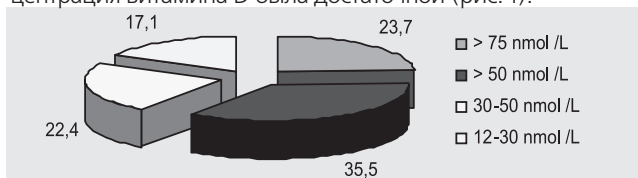
#### Результаты и их обсуждение

По данным ретроспективного анамнеза амбулаторных карт и историй болезни все 100% детей основной группы имели факторы риска, способствующие развитию нарушения фосфорно-кальциевого обмена и дефициту витамина D: неблагоприятные социально-экономические условия жизни (24,8%), недоношенность (12,1%), задержка внутриутробного развития (10,2%), наличие алиментарно-зависимых заболеваний в анамнезе (анемия, гипотрофия, рахит, паротрофия) (75,4%), патологии со стороны органов, участвующих в метаболизме витамина D (дисбактериоз кишечника, патологии печени, желчевыводящих путей, патологии почек) (62,3%), сниженная двигательная активность (парезы, длительное этапное лечение ортопедической патологии с иммобилизацией) (56,8%), прием антиконвульсантов (4,3%).

Проявления остеопенического синдрома (нарушение осанки, множественный кариес зубов и др.) выявлены у 27% пациентов. Антенатальную профилактику рахита большинство матерей (75,6%) во время беременности не получали. Всего 15,6% детей находились на грудном вскармливании, остальные – на искусственном адаптированными молочными смесями. Витамин D в препаратах (Аквадетрим, Вигантол) 45,2% детей получали в дозе 500 МЕ до 1 года нерегулярно. Старше года витамин D и препараты кальция получали 33,3% детей с варусной деформацией конечностей по поводу врожденной патологии ОДА.

При оценке содержания активных метаболитов витамина D (25(ОН)D3) в сыворотке крови среди всех обследуемых детей было выявлено, что в основной группе детей средний

уровень витамина D составил  $64,6 \pm 43,9$  нмоль/л. Снижение уровня 25-гидроксиколекальциферола ниже 30 нмоль/л (гиповитаминоз витамина D) отмечалось у 17,1% детей. Почти четверть (22,4%) детей имели недостаточную концентрацию витамина D. Уровень витамина D, соответствующий 50–70 nmol /L, ниже нормы имелся у третьей части детей (35,5%). Только у 23,7% пациентов с патологией ОДА концентрация витамина D была достаточной (рис. 1).

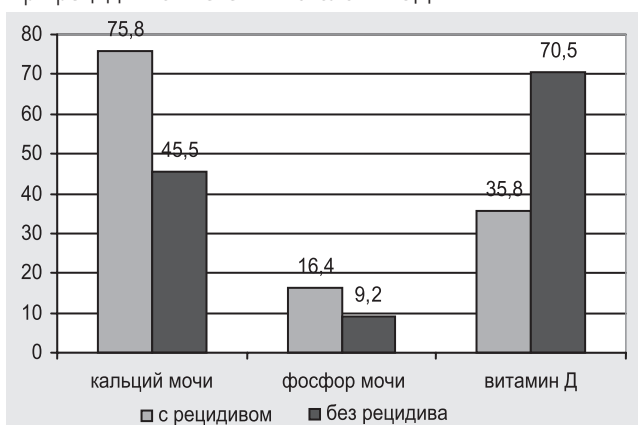


**РИС. 1.**

**Концентрация 25(ОН)D3 в сыворотке крови детей с патологией ОДА.**

У пациентов с патологией ОДА наблюдались отклонения в лабораторных показателях фосфорно-кальциевого обмена, выражавшиеся в снижении сывороточного уровня Са до нижней границы нормы ( $2,3 \pm 0,01$  ммоль/л), фосфора до  $1,62$  ммоль/л и повышении щелочной фосфатазы до  $728, \pm 196,2$  ЕД/л, отмечалась гипокальциурия до  $51,8 \pm 32,7$  мг/сут. и гипопосфатурия до  $10,6 \pm 7,8$  г/л (норма  $12,9 - 42,0$ ), что подтверждает ключевую роль витамина D в поддержании кальциевого гомеостаза. В отличие от контрольной группы, где уровень кальция крови составил  $2,4 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p = 0,54$ ), фосфора –  $1,72 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p = 0,45$ ) и щелочной фосфатазы –  $458,5 \pm 66,2$  ЕД/л ( $p = 0,03$ ), кальций и фосфор мочи были в пределах возрастной нормы  $91,8 \pm 32,7$  мг/сут.,  $18,6 \pm 7,8$  г/л соответственно ( $p = 0,04$ ).

Обращал на себя внимание факт, что гиповитаминоз D ( $12 - 30$  nmol /L) встречался у детей с осложненным течением ортопедической патологии (рецидив болезни Блаунта, врожденная косолапость и асептический некроз головки бедренной кости) статистически чаще, чем у детей с гладким течением заболевания ( $p = 0,032$ ), что продемонстрировано на рис. 2. Также имеются статически достоверные изменения уровня кальция и фосфора мочи с увеличением этих показателей, и уровень щелочной фосфатазы достоверно выше при рецидивном течении патологии ОДА.



**РИС. 2.**

**Показатели кальций-фосфорного обмена у детей в зависимости от наличия рецидива заболевания.**

При анализе данных о приеме витамина D и препаратов Ca было установлено, что средний уровень 25-гидроксиколекальциферола был в 2 раза статистически выше у пациентов, регулярно получавших препараты данной группы, и составил  $91,9 \pm 23,1$  в отличие от детей, не получавших препараты Ca и витамин D, –  $43,5 \pm 16,1$  нмоль/л ( $p=0,000056$ ). Корреляционный анализ позволил установить зависимость 25-гидроксиколекальциферола от приема витамина D и Ca ( $r = +0,57$ ,  $p=0,025$ ), уровня ЩФ ( $r = -0,43$ ).

**ТАБЛИЦА 3.**  
*Сравнительная характеристика показателей кальций-фосфорного обмена у детей с рецидивом патологии ОДА и без него*

| Показатель         | Рецидив             | Без рецидива      | p    |
|--------------------|---------------------|-------------------|------|
| Ca крови           | $2,1 \pm 0,1$       | $2,3 \pm 0,19$    | 0,34 |
| P крови            | $1,62 \pm 0,13$     | $1,59 \pm 0,14$   | 0,48 |
| Ca мочи            | $75,8 \pm 35,7$     | $45,9 \pm 7,6$    | 0,03 |
| P мочи             | $16,4 \pm 8,3$      | $9,2 \pm 6,8$     | 0,12 |
| Щелочная фосфатаза | $1279,9 \pm 1631,1$ | $545,4 \pm 103,1$ | 0,04 |
| Витамин D          | $35,8 \pm 23,9$     | $70,5 \pm 33,8$   | 0,04 |

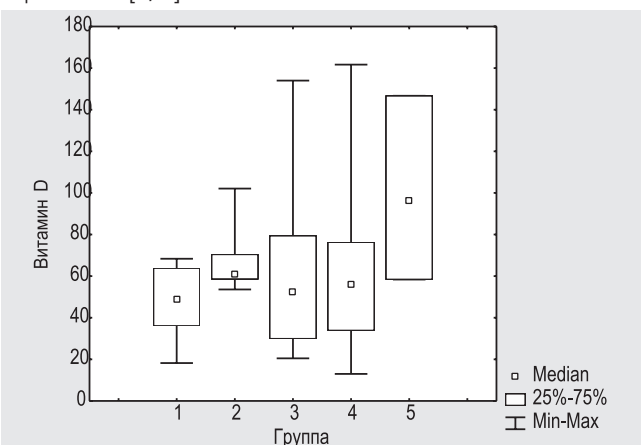
В подгруппе детей с болезнью Блаунта дефицит и недостаточная концентрация уровня 25-гидроксиколекальциферола выявлены у 100% детей с данной патологией (рис. 3), в основном у пациентов, поступивших по поводу рецидива деформации. Напротив, у всех детей с остаточными явлениями рахита и варусной деформацией конечностей содержание витамина D соответствовало недостаточной концентрации, но было  $>50$  нмоль/л, что может являться важным моментом для дифференциальной диагностики этих заболеваний у детей младшего возраста. Гиповитаминоз витамина D и его недостаточная концентрация имелись у 42,8% пациентов с ВВБ и 45,3% детей с ВК. В исследование вошли дети с врожденным вывихом бедра и врожденной косолапостью ( $p=0,87$ ), и каждый третий имел нормальное содержание витамина D с уровнем  $>75$  нмоль/л. Одновременно в контрольной группе больше половины детей (66,7%) имели достаточное содержание витамина D, уровень которого составил  $100,5 \pm 44,3$ . Содержания ниже 50 нмоль/л не было ни у одного ребенка.



**РИС. 3.**  
*Обеспеченность организма детей витамином D, %.*

При статистической обработке результатов достоверной разницы в содержании активных метаболитов витамина D в сыворотке крови детей в подгруппах не отмечалось ( $p<0,07$ ). У детей с болезнью Блаунта отмечался самый низ-

кий уровень витамина D –  $47,9 \pm 17,5$ , что в 2 раза меньше среднего уровня в сыворотке крови детей основной группы –  $100,5 \pm 44,3$ . Таким образом, мы считаем, что существует прямая связь между уровнем витамина D и патогенезом болезни Блаунта. У детей с остаточными явлениями рахита ( $69,1 \pm 19,4$ ), врожденным вывихом бедра ( $68,1 \pm 55,7$ ) и врожденной косолапостью ( $61,7 \pm 38,9$ ) средний уровень витамина D соответствовал недостаточной концентрации и был ниже, чем у детей контрольной группы, что указывает на необходимость учета возможных факторов, влияющих на метаболизм колекальциферола в организме детей с ортопедической патологией. Наличие у детей патологии со стороны ЖКТ, почек, кожи, хронического расстройства питания, ведение малоподвижного образа жизни, отсутствие пребывания на свежем воздухе при длительном и этапном лечении патологии ОДА создают неблагоприятные условия для метаболизма витамина D, приводя к его «функциональному дефициту» даже в условиях достаточной обеспеченности им организма [2, 4].



**РИС. 5.**  
*Уровень витамина D нмоль/л в группах обследуемых детей по сравнению с пациентами контрольной группы,  $p=0,05$ , 1- болезнь Блаунта, 2- рахит, 3 – врожденный вывих бедра, 4 – врожденная косолапость, 5 – группа условно здоровых детей.*

Оперативное лечение детей с тяжелой врожденной ортопедической патологией нижних конечностей наиболее эффективно при проведении его в раннем возрасте, то есть в период усиленного роста и повышенной потребности в кальции для формирования скелета и пиковой костной массы. Однако результаты лечения не всегда бывают удовлетворительными. Неудовлетворительные исходы лечения объясняются склонностью ортопедической патологии к частым рецидивам деформации, наличием разнообразной сопутствующей патологии, приводящей к снижению регенеративных процессов костной ткани.

Лечение ортопедической патологии часто сопровождается тяжелыми оперативными вмешательствами, требующими в последующем длительного периода фиксации в гипсовой повязке с исключением осевой нагрузки. По данным литературы частота постиммобилизационной остеопении составляет 67%. Это позволяет считать детей с ортопедической патологией группой высокого риска развития дефицита витамина D [10].

Таким образом, важной частью программы лечения детей в послеоперационном периоде являются меры, направленные

на улучшение консолидации в зоне остеотомии, увеличение прочности костной ткани, профилактику остеопении и локального остеопороза в оперированной конечности. С целью профилактики данных нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма нами разработан алгоритм введения лекарственных препаратов и средств физиотерапии амбулаторно до операции и после операции по следующей схеме с учетом основных этапов метаболизма кальция и витамина D в организме человека (таблица 3).

**ТАБЛИЦА 3.**

**Алгоритм коррекции кальциевого гомеостаза у детей младшего возраста с ортопедической патологией на этапах хирургической реабилитации**

| Период                                                                        | Наименование препарата                                                                                                                                                   | Суточная доза                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предоперационный период (амбулаторно за 2-4 недели до операции)               | Витамин D3 (вигантол, аквадетрим)<br>Кальций (Кальций D3 Никомед, кальцимин, кальцинова)                                                                                 | 500–1000 МЕ/сут.<br>200–500 мг/сут.                                                        |
| Ранний послеоперационный период (иммобилизации)                               | Мульти-табс Малыш<br>Кальций+ Ферменты (креон, мезим-форте)<br>Биопрепараты (бифидорм малыш, зубикор, линекс)                                                            | 1 т. 1 раз в день<br>По 1 капсуле (10000 ЕД) 3 раза в сутки<br>По 1 капсуле 2 раза в сутки |
| Поздний послеоперационный период (ходьба на костылях)                         | Альфакальцидол (эталфа)<br>Препараты цинка (Цинктерал)                                                                                                                   | 0,01–0,05 мкг/кг/сут.<br>1 т. 2 раза в сутки                                               |
| Диспансерные осмотры (после выписки из стационара, ходьба с полной нагрузкой) | Альфакальцидол (эталфа)<br>Кальций (Кальций D3 Никомед)<br>Поливитамины (кальцимин, витрум кидс, центрум Джуниор, кальцид, биовиталь гель Кальцинова, Мульти-табс Малыш) | 0,01–0,05 мкг/кг/сут.<br>200–500 мг/сут.<br>Курсами по 1–2 месяца, 1 месяц перерыв         |

Специфическая профилактика нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с патологией ОДА началась индивидуально, с учетом возраста ребенка, характера питания, времени года, характера сопутствующей патологии, этапа хирургической реабилитации. Среди лекарственных средств, используемых для профилактики и лечения нарушений кальций-фосфорного обмена у детей, препаратами выбора с доказанной эффективностью являются препараты, обеспечивающие положительный кальциевый баланс (кальций и витамин D, активные метаболиты витамина D). Амбулаторно за 2–4 недели до оперативного вмешательства назначали препараты витамина D и препараты кальция или альфакальцидол (эталфа, альфа ДЗ-ТЕВА). Через 5–7 дней после операции дети получали полноценное питание с достаточным потреблением кальция в сочетании с микроэлементами и витаминами, а также ферментами, стимулирующими расщепление и абсорбцию минеральных веществ в кишечнике, и препаратами, нормализующими состав микрофлоры кишечника. После операции применяли методики физиотерапии, улучшающие микроциркуляцию и оптимизирующие остеохондрорепаративные процессы. Эта терапия проводилась в течение всего периода иммобилизации (от 1,5 до 2 мес.) и безиммобилизационного, но постель-

ного режима (1 мес.). В период ходьбы на костылях без нагрузки на ногу (2–3 мес.) назначали кальций D3 Никомед или кальцид с ксидифоном и поливитаминами. В период начала ходьбы с полной нагрузкой на ногу при диспансерных осмотрах (2–3 раза в год) назначали кальций D3 Никомед или препараты альфакальцидола, поливитамины короткими курсами (2 мес.) в сочетании с ФТЛ.

### Выводы

1. Все дети с врожденной патологией ОДА относятся к группе риска по недостаточной концентрации витамина D и нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, замедленному формированию ПКМ, что значительно затрудняет проведение адекватного лечения основного заболевания и повышает экономические затраты.

2. Всем детям с заболеваниями ОДА показано определение кальций-фосфорного обмена с динамическим исследованием концентрации холекальциферола.

3. Сочетание хирургического лечения и комплексной этиопатогенетической, медикаментозно-физиотерапевтической коррекции фосфорно-кальциевого обмена является необходимым условием для достижения хороших результатов и профилактики возможных осложнений.

4. Существует прямая связь между более низким уровнем витамина D при болезни Блаунта в отличие от менее сниженного уровня при рахите и рахитоподобных заболеваниях, что позволяет проводить дифференциальную диагностику между этими нозологиями на ранней стадии до появления рентгенологических изменений.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии. 2010. № 2. С. 3–6.
2. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации). Остеопороз и остеопатии. 2010. № 2. С. 26–38.
3. Кондратьев Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Рыжакова Н.А. Опыт оказания медицинской помощи детям с остеопенией в городе Томске. Мать и Дитя в Кузбассе 2010. № 3 (34). С. 10–12.
4. Corey O. Montgomery, Karen L. Young, Mark Austen, Chan-Hee Jo, Robert Dale Blasier and Mohammad Ilyas. Increased risk of Blount disease in obese children and adolescents with vitamin D deficiency. J Pediatr Orthop. 2010. Dec. V. 30.
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. Педиатрия. 2010. Т. 89. № 3. С. 68–73.
6. Шилина Д.Е. Кальций, витамин D и формирование здорового скелета. Учебн. пособие. Москва: Издательство НГМ, 2008. 59 с.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J. Clin. Nutr. 2008. № 88 (2). P. 491–499.
8. Need A.G. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. Clin. Chim. Acta. 2006. № 368. P. 48–52.
9. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. Am. J. Clin. Nutr. 2007. № 85. P. 649–650.
10. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М. 2006. 46 с.