



С.В. МАЛЬЦЕВ, Н.Н. АРХИПОВА, Э.М. ШАКИРОВА, Т.В. КОЛЕСНИЧЕНКО

Казанская государственная медицинская академия

612.015.3-053.3.31

Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей

Мальцев Станислав Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии
420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел.: (843) 236-96-88

В статье представлены данные литературы, а также результаты собственных исследований авторов, касающиеся особенностей фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных. Авторы утверждают, что так называемый «рахит недоношенных» — это проявление незрелости кости, недостаточной ее минерализации и быстрых темпов роста (остеопения), что требует коррекции питания, поступления кальция, фосфатов, назначения метаболических препаратов, а не лечебных доз витамина D.

Ключевые слова: новорожденный, остеопения, фосфатно-кальциевый обмен.

S.V. MALTSEV, N.N. ARKHIPOVA, E.M. SHAKIROVA, T.V. KOLESNICHENKO

Features of phosphate-calcium metabolism at newborns and premature newborns

In article the facts of literatures and also results of own researches of the authors, concerning features phosphate-calcium metabolism at newborns are presented. Authors confirm that so-called «the rickets of premature» is manifestation of immaturity of a bone, its insufficient mineralization and rapid growth (osteopenia), that demands correction of a feed, earnings of calcium, phosphates, destination of metabolic preparations, instead of medical doses of vitamin D.

Keywords: newborn, osteopenia, phosphate-calcium metabolism.

Новорожденные представляют неоднородную группу не только по параметрам здоровья, но также по своему физическому развитию и степени зрелости, которые не всегда коррелируют с гестационным возрастом (ГВ). Существует большое число причин недоношенности, причем часто происходит взаимодействие целого комплекса факторов, среди которых большое значение имеет хроническая внутриутробная гипоксия, характеризующаяся не только церебральной ишемией, но также транзиторной ишемией почек, кишечника и печени, что приводит к нарушениям метаболизма, в том числе и фосфатно-кальциевого обмена. Нарушения метаболизма фосфатов и кальция у недоношенных детей (НД) нередкое явление еще

и потому, что они рождаются с дефицитом общей костной массы, а, следовательно, с исходно низким депо кальция. Кроме того, в связи с быстрыми темпами роста недоношенные дети испытывают особо высокую потребность в солях кальция, фосфатов, витамине D и других нутриентах.

Известно, что система, поддерживающая достаточный уровень кальция крови, формируется только к концу первого месяца жизни, а у недоношенных еще позднее, что создает у них особые сложности в фосфатно-кальциевом гомеостазе. Не следует забывать, что часть и доношенных детей имеет массу менее 2500 (новорожденные «маленькие к сроку»), а 8% детей с массой более 2500 являются недоношенными, то

есть незрелыми. Кроме того, существует определенная группа новорожденных с гетерохронией созревания отдельных органов и систем. Всех этих новорожденных, как и недоношенных, объединяет риск нарушений фосфатно-кальциевого обмена и связанных с ним метаболических остеопатий. Общее число таких детей среди новорожденных достигает, по нашим наблюдениям, 10-15%.

Практический интерес к проблеме метаболических остеопатий у недоношенных особенно возрос в связи с успешным выхаживанием детей с экстремально низкой массой и ожидаемым дальнейшим ростом числа таких детей в популяции. В данной группе детей проблема остеопатий может стоять особенно остро.

Весьма опасным является назначение препаратов витамина D незрелым новорожденным также в связи с несовпадением календарного и биологического возраста у детей, рожденных ранее срока. Так, постконцептуальный возраст недоношенного ребенка с ГВ 32 недели в 2 мес. еще соответствует раннему неонатальному периоду.

Проблема «рахита недоношенных» изучается в течение многих лет, однако до сих пор в ней много противоречий и разногласий. Анализируя данные литературы, создается впечатление, что профилактическими и даже лечебными дозами витамина D не удавалось предотвратить такие костные изменения, как лобные и теменные бугры, а также краниотабес. Десятилетиями шла в связи с этим эскалация доз препарата, которая, как известно, создала новую нозологическую форму — гипервитаминоз D, состояние более тяжелое, чем так называемый «рахит недоношенных».

К моменту рождения у ребенка имеется определенный показатель минеральной плотности костной ткани, величина которого, возможно, является отправной точкой дальнейшего развития костной массы в процессе жизни человека и риска развития остеопороза. В процессе внутриутробного развития формирование костной массы происходит при воздействии совокупности факторов, что отражается на уровне минеральной плотности костной ткани к рождению.

ЭХО-остеометрия, проведенная нами у недоношенных детей, показала достоверное снижение костной плотности на 12-35% в сравнении с детьми доношенными, причем более низкие цифры костной плотности отмечены у детей с меньшей массой. Визуальная и УЗ-оценка рентгенограмм костей грудной клетки и верхних конечностей у недоношенных детей позволила выявить только остеопению без признаков рахитического поражения эпиметафизарных зон.

Для определения минеральной плотности костной ткани нами использовался и метод рентгеноденситометрии. Предварительно отсканированные рентгеновские снимки анализировались с помощью компьютерной программы X-ray Analysis, разработанной совместно с сотрудниками КГТУ им. А.Н. Туполева. Минеральная плотность костной ткани определялась в области четвертого грудного позвонка и эпифиза плечевой кости.

Денситометрия рентгенограмм грудной клетки проведена нами у 95 детей в возрасте до одного месяца, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных РКБ №3. Масса детей при рождении была от 1740 граммов до 3970 граммов.

Минимальный показатель минеральной плотности костной ткани в области тела четвертого грудного позвонка составил 4,7 мг/мм², максимальный — 8,9 мг/мм². Четкая зависимость минеральной плотности костной ткани (МПКТ) от массы тела к рождению прослеживается у детей с массой от 1740 г до 2300 г, где максимальный уровень МПКТ составил 5,3 мг/мм². У детей с массой тела к рождению от 2300 до 4000 г такой зависимости не выявлено.

Минимальный показатель минеральной плотности костной ткани эпифиза плечевой кости составил 2,7 мг/мм², максимальный — 5,5 мг/мм². У детей, имеющих минимальные показатели массы тела к рождению 1740-2600 г, минеральная плотность костной ткани находилась в пределах 2,7-3,5 мг/мм², а у детей с массой 2600-3970 г — 3,5-5,5 мг/мм². Особенно четко прослеживается зависимость минеральной плотности костной ткани от массы тела к моменту рождения у детей, родившихся в двойне или в тройне. У ребенка из двойни (тройни), имеющего меньшую массу тела, минеральная плотность костной ткани имела более низкий показатель.

Минеральная плотность костной ткани у детей, рожденных у матерей в возрасте от 18 до 23 лет, находилась в диапазоне 2,7-3,1 мг/мм², что соответствует наименьшим значениям, а у детей, рожденных у матерей в возрасте от 23 до 35 лет, значительно выше — 3,1-5,5 мг/мм².

Исследование минеральной плотности костной ткани у новорожденных методом рентгеноденситометрии позволит выявлять остеопению при рождении, чтобы проведением диеты и фармакотерапии предупредить прогрессирование процесса у детей и развитие остеопороза в дальнейшей жизни.

Мы провели также изучение показателей фосфатно-кальциевого обмена и функций почек у недоношенных детей, в сравнении с доношенными; результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1
Показатели фосфатно-кальциевого обмена и функций почек у недоношенных детей (М±м)

Показатели	Доношенные n= 30	Недоношенные n= 41
Кальций крови, мг/дл	9,48 ± 0,13	9,34 ± 0,16
Кальций мочи, мг/кг/с	5,03 ± 0,24	13,5 ± 1,4*
Фосфаты крови, мг/дл	5,72 ± 0,16	5,0 ± 0,29*
Фосфаты мочи, мг/кг/сутки	10,1 ± 0,4	13,9 ± 1,7*
Клиренс фосфатов, мл/мин	3,62 ± 0,31	8,61 ± 0,92*
Реабсорбция фосфатов, %	96,5 ± 0,34	89,9 ± 3,67*
Щелочная фосфатаза крови, Е/л	206,38 ± 25,59	410,21 ± 33,92
Креатинин крови, мг/дл	0,50 ± 0,01	0,67 ± 0,05 *
Креатинин мочи, мг/дл	57,64 ± 4,74	25,57 ± 2,83*
Клубочковая фильтрация, мл/мин х 1,73м ²	89,65 ± 0,12	73,19 ± 8,77*
Канальцевая реаб. воды, %	100,57 ± 0,9	90,7 ± 0,04*
Аминоазот мочи, мг/кг/с	3,95 ± 1,85	14,33 ± 4,48*
Аммиак мочи, мг/кг/с	15,70 ± 1,16	16,9 ± 3,26
Суточный диурез, мл	309,7 ± 10,3	226,7 ± 20,5*
Кол-во мочи на 1 кг массы, мл	81,3 ± 0,49	88,93 ± 3,73*

Р — достоверность различий между группами (P< 0,05)



Как видно из приведенных данных, функциональная незрелость почечной ткани у недоношенных детей приводит к снижению клубочковой фильтрации, реабсорбции воды, фосфатов, кальция, аминокислот и значительно повышенному их выведению с мочой. Наибольшее снижение уровня фосфатов в крови при этом наблюдалось у менее зрелых детей, у которых отмечено снижение и уровня кальция в крови. Активность щелочной фосфатазы в крови недоношенных была существенно повышена, что отражает выраженность поражения костной ткани.

Данное обстоятельство отразилось и в характере изменений гормонов, регулирующих обмен фосфатов и кальция (паратгормон, кальцитонин), и метаболитов витамина D. У НД были обнаружены значительные изменения в гормональном обеспечении фосфатно-кальциевого обмена в отличие от детей, рожденных в срок. Так, установлено достоверное повышение ПТГ у НД ($0,52 \pm 0,05$ пг/мл при $0,34 \pm 0,04$ пг/мл у здоровых детей — $P < 0,05$). Более чем в три раза у детей, рожденных раньше срока, в сравнении с контрольной группой повышался и КТ — соответственно $72,09 \pm 9,5$ пг/мл и $23,25 \pm 0,48$ пг/мл ($P < 0,05$).

Содержание 25-OHD, характеризующее экзогенную обеспеченность витамином D, хотя и было значительно ниже у НД ($18,1 \pm 1,4$ нг/мл) по сравнению с доношенными детьми ($26,8 \pm 3,7$ нг/мл — $P < 0,05$), но ни у одного ребенка не достигало уровня, свидетельствующего о витамин D-дефиците (табл. 2). Корреляционный анализ не выявил достоверной связи метаболита с показателями фосфатно-кальциевого обмена. Содержание $1,25-(OH)_2D$ — собственно D-гормона, составило $113,4 \pm 23,5$ пг/л, то есть было почти вдвое выше параметра у детей, родившихся в срок ($16-76$ пг/мл). В то же время уровень $24,25-(OH)_2D$ у детей, рожденных раньше срока, составил $1,72 \pm 0,54$ нг/мл и был значительно снижен по сравнению с доношенными детьми ($2,9 \pm 1,6$ нг/мл).

Увеличение D-гормона — $1,25-(OH)_2D$, обычно работающего в условиях гипокальциемии, тем не менее не компенсировало кальциевый гомеостаз недоношенных, характеризующийся и «относительной» гипокальциемией, и выраженной кальциурией. Это, вероятно, было связано с нарушением его рецепции в органах-мишенях и, следовательно, формированием гиповитаминоза D эндогенного генеза и может рассматриваться как транзиторная возрастная дисфункция. Низкий уровень $24,25-(OH)_2D$, а этот метаболит считается не только остеомодулирующим, но и дезинтоксикационным, позволяет говорить о низкой активности системы детоксикации витамина D и создает серьезную угрозу развития гипervитаминоза D. Последнее делает необходимым у НД при назначении витамина D тщательный подбор профилактических доз, отдавая предпочтение концентрациям, не превышающим суточную физиологическую потребность.

Таблица 2

Содержание метаболитов витамина D в крови у доношенных и недоношенных детей

Метаболиты вит. D	Доношенные	Недоношенные
25-OHD	$26,8 \pm 3,7$ нг/мл	$18,1 \pm 1,4$ нг/мл
$1,25-(OH)_2D$	$16-76$ пг/мл	$113,4 \pm 23,5$ пг/л
$24,25-(OH)_2D$	$2,9 \pm 1,6$ нг/мл	$1,72 \pm 0,54$ нг/мл

Таблица 3

Показатели 25-OHD у недоношенных детей при различных методах вскармливания и профилактики (возраст 2-3 месяца)

№ Группы	Вид вскармливания и профилактики	Показатели 25 (OH)D нг/мл
I	женское молоко (n = 10)	$13,0 \pm 1,0$ (10-15)
II	женское молоко + дотация белка, кальция и фосфатов (n = 13)	$20,3 \pm 1,8^*$ (11-28)
III	смеси + витамин D 400 ME (n = 9)	$23,3 \pm 1,2^*$ (10-40)
IV	женское молоко + витамин D 3750 ME (n = 8)	$33,9 \pm 6,7^*$ (20-110)

* Различия достоверны по сравнению с I группой

Изучение транспорта кальция и фосфатов в кишечнике у НД проведено путем оценки параметров натошак и после пероральной нагрузки на 60 минуте. Исследование показало, что у НД после нагрузки отмечался низкий прирост фосфатов в крови к 60 минуте — $0,87 \pm 0,11$ мг/дл по сравнению с данными здоровых детей — $2,20 \pm 0,15$ мг/дл, причем величина прироста не зависела от исходного уровня фосфатов. Эти результаты свидетельствовали как о выраженном снижении всасывания фосфатов в кишечнике у НД на 60 минуте, так и о быстрой утилизации поступающего из крови фосфата.

Изучение всасывания кальция у НД выявило разнонаправленные изменения: у 46,3% детей после приема кальция к 60 минуте отмечалось увеличение прироста кальция крови от 0,4 до 1,5 мг/дл, в среднем на $0,77 \pm 0,13$ мг/дл, что было на 40% выше по сравнению с контрольной группой ($0,55 \pm 0,4$ мг/дл). У 53,6% НД отсутствовал прирост кальция в крови после нагрузки, и у этих детей уровень КТ был наиболее высок.

Таким образом, проведенные исследования выявили значительные нарушения обмена кальция и фосфатов у НД: они касались как нарушения процессов всасывания в кишечнике, а следовательно, и значительных энтеральных потерь, так и потери с мочой за счет снижения почечной реабсорбции. Это и приводило к остеопении, характерной для НД. Причем более активно на этот процесс оказывал влияние уровень КТ. Это подтверждают данные о том, что система, поддерживающая достаточный уровень кальция крови у здоровых детей, формируется только к концу первого месяца жизни, а у недоношенных еще позднее. Несмотря на выявленный высокий уровень ПТГ, у НД часть его эффектов не реализуются: теряется кальций с мочой, снижается всасывание кальция в кишечнике, что является проявлением гиперкальцитонинемии. В то же время определяется гиперфосфатурия, обуславливающая гипофосфатемию. Все это можно объяснить как транзиторной резистентностью незрелых тканей к воздействию ПТГ, так и мощным нивелированием его эффектов высоким уровнем КТ. КТ оказывает кальций-сберегающее действие на кость, препят-

ствуя ее резорбции и потреблению и без того низких запасов кальция в кости у НД. Известно, что КТ приобретает важную регуляторную роль только в том случае, когда механизмы сохранения кальция кости испытывают особую метаболическую нагрузку, что и наблюдается у НД.

Нами также изучались показатели 25-OHD у 40 недоношенных детей первого триместра при различных видах вскармливания и профилактики витамином D (табл. 3).

На основании этих исследований установлено, что у НД первого триместра жизни при вскармливании только грудным молоком снижаются исходные запасы витамина D. Дотация («усиление») грудного молока путем добавления белка и кальция оказывает сберегающий эффект на исходные запасы метаболита. Кроме того, выявлено, что существует определенный «порог безопасных доз» витамина D, который не должен превышать в этот период более 800 МЕ. Эти данные, вероятно, можно экстраполировать и на доношенных детей с морфофункциональной незрелостью. Таким образом, рекомендации по раннему назначению витамина D недоношенным детям, причем с эскалацией доз в зависимости от степени зрелости, вряд ли являются оправданными.

Говоря о необходимости дотаций кальция и фосфатов недоношенным детям, следует оговорить, что в настоящее время речь уже не может идти о назначении «кальцинированного творога», так как он является трудно дозируемым, алергизирующим продуктом. На сегодня существуют патентованные фортификаторы грудного молока («Фрисо», «Премерген милупа» и др.), которые успешно могут быть использованы у недоношенных детей.

Говоря о «рахите недоношенных», мы отдаем дань истории и многовековым традициям, но не отождествляем остеопению недоношенных детей первого триместра жизни с рахитом. Исходя из современной концепции, что рахит является патологией перихондрального окостенения, следует полагать, что измене-

ния со стороны плоских костей черепа у недоношенных следует отнести к метаболической остеопении, которая связана с незрелостью костной ткани у детей, рожденных ранее срока.

Остеопения/«рахит недоношенных» — это проявление незрелости костной ткани, недостаточной ее минерализации и быстрых темпов роста, что требует дотации белка, кальция, фосфатов, метаболических препаратов, а не лечебных доз витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Н.Н. Фосфатно-кальцевый гомеостаз у детей в критические периоды роста, его нарушения, пути коррекции: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Н.Новгород, 2006. 46 с.
2. Мальцев С.В. Рахит. В кн. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний, М.: Литерра, 2007. С. 285-297.
3. Мальцев С.В., Спиричев В.Б., Шакирова Э.М. и др. Роль дефицита витамина D в развитии рахита у детей раннего возраста. Вопр. охр. мат. дет. 1987; 6: 35-38.
4. Научно-практическая программа «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика» Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. Под ред. Н.А. Коровиной и В.А. Петерковой. М.: Международный фонд охраны матери и ребенка, 2006, 48 с.
5. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в онтогенезе и профилактике остеопатий у детей. Вопр. дет. диетологии 2003; 1: 40-49.
6. Holick M. The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. Supplement: The Influence of Vitamin D on Bone Health Across the Life Cycle. J. Nutr. 2005; V.135: 2739-2748.
7. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. Clin. Invest. 2006; 116(8): 2062-2072.
8. Pettifor J. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? Am.J.Clin.Nutr.2004; Vol. 80: 6: 1725-1729.
9. Lips P. Vitamin D physiology. Prog.Biophys. Mol. Biol. 2006; 92(1): 4-8.

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ

ВЕСТНИК Поволжья

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННОЕ ИЗДАНИЕ

www.mfvt.ru | mfvt@mfvt.ru

- официальная и нормативная информация от Министерства здравоохранения Республики Татарстан.
- новости медико-фармацевтического рынка (брифинги, симпозиумы, конференции, выставки).
- научно-практические материалы от ведущих специалистов республики, обзоры конференций, круглых столов, съездов.
- информационные данные от производителей и дистрибьютеров. Оптовые и розничные цены на медоборудование, изделия медицинского назначения и медикаменты.

**420012, Казань, ул. Щапова, 26,
корп. Д, офис 200, а/я 142
многоканальный телефон (843) 267-60-96**

ОПЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ — ЗАЛОГ ВАШЕГО УСПЕХА!

