

Применение активных метаболитов витамина D и ксидифона для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с синдромом мальабсорбции

П.В. Новиков, В.С. Кокиашвили, Э.А. Юрьева

Use of the active metabolites of vitamin D and xydiphone to correct phosphorus and calcium metabolic disturbances in children with malabsorption syndrome

P.V. Novikov, V.S. Kokiashvili, E.A. Yuryeva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены результаты комплексного обследования 60 детей с синдромом мальабсорбции. Особое внимание обращено на исследование состояния кальциевого гомеостаза и факторов, его регулирующих (паратиреоидного гормона, кальцитонина), а также содержания остеокальцина. Дана оценка кальцийвсасывающей способности тонкой кишки у детей с целиакией и синдромом мальабсорбции без целиакии с помощью двойных нагрузочных проб с кальцием. Проанализированы результаты комплексной терапевтической коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у 18 детей с целиакией и 42 детей с синдромом мальабсорбции без целиакии с использованием в качестве корректоров кальциевого обмена активных метаболитов витамина D и бисфосфонатов (ксидифон). Получен выраженный положительный эффект от проведенной терапевтической коррекции как по данным биохимических исследований, так и структурным параметрам костной ткани.

Ключевые слова: дети, синдром мальабсорбции, целиакия, фосфоро-кальциевый обмен, витамин D, бисфосфонаты, лечение.

The paper gives the results of a comprehensive examination of 60 children with malabsorption syndrome. Particular emphasis is laid on the study of the calcium homeostasis and its regulatory factors (parathyroid hormone, calcitonin) and on the level of osteocalcin. The calcium-absorbing capacity of the small bowel was assessed in children with celiac disease and in those with malabsorption syndrome without celiac disease, by using double calcium loading tests. The results of combination therapeutic correction of phosphorus and calcium metabolic disturbances were analyzed in 18 children with celiac disease and in 42 children with malabsorption syndrome without celiac disease, by employing the active metabolites of vitamin D and bisphosphonates (xydiphone) as calcium metabolism modifiers. The performed therapeutic correction yielded a pronounced positive effect as shown by both the data of biochemical studies and the structural parameters of bone tissue.

Key words: children, malabsorption syndrome, celiac disease, phosphorus and calcium metabolism, vitamin D, bisphosphonates, treatment.

Неинфекционная патология желудочно-кишечного тракта является одной из ведущих проблем педиатрии, что обусловлено значительной ее распространенностью в детском возрасте (от 80 до 110 на 1000 детского населения), частыми рецидивами вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии и реабилитационных мероприятий, выраженной тенденцией к хронизации патологического процесса в органах пищеварения [1–5]. Среди гастроэнтерологических заболеваний, сопрово-

ждающихся синдромом мальабсорбции, наиболее распространенными являются целиакия, лактазная недостаточность, муковисцидоз, врожденное и приобретенное поражение поджелудочной железы, кишечные инфекции, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др. У пациентов с признаками мальабсорбции нередко выявляются дисэлектролитные нарушения с формированием скрытого или явного дефицита микроэлементов: железа, магния, кальция, цинка, а также дефицит аминокислот крови, снижение уровня витаминов группы В и жирорастворимых витаминов [7–10].

Сходство клинических признаков мальабсорбции, обусловленной различными причинами, создает дифференциально-диагностические трудности и приводит к поздней постановке диагноза [11]. Несвоевременная диагностика, отсутствие адекватной терапии способствуют развитию и углублению обменных расстройств у детей, страдающих нарушенным кишечным всасыванием, что затрудняет выхаживание боль-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:56–62

Адрес для корреспонденции: Кокиашвили Виолетта Спартаковна — к.м.н., врач-педиатр МНИИ педиатрии и детской хирургии

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики того же института

Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории общей патологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ных и ухудшает прогноз [12]. Нарушение всасывания и потеря белка, электролитов, минеральных веществ, витаминов способствуют развитию дистрофии, анемии, рахитоподобного состояния, полигиповитаминоза и выраженной задержке физического развития детей [3, 4]. Специального внимания заслуживают нарушения кальциевого гомеостаза у детей с синдромом мальабсорбции, развивающиеся в результате патологических нарушений абсорбции кальция и витамина D в кишечнике и их повышенной потери с калом, что ведет к гипокальциемии, остеопорозу, костным изменениям, вторичному гиперпаратиреозу, появлению у отдельных больных гипокальциемических судорог [6, 13, 14], однако имеются только единичные научные исследования в этом направлении.

Целью настоящего исследования явилось исследование эффективности использования активных форм витамина D в сочетании с бисфосфонатами (ксидифон) для терапевтической коррекции нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с целиакией и синдромом мальабсорбции (без целиакии).

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 5 лет в клинко-диагностическое отделение института были госпитализированы 578 детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Анализ показал, что синдром мальабсорбции был диагностирован у 70 (12,1%) больных, из них нами были обследованы 60 детей, разделенных на две группы. 1-я группа включала 18 больных целиакией, в том числе 8 с тяжелой степенью заболевания, 10 — со средней степенью тяжести. В возрасте 1–4 лет были 4 пациента, 5–7 лет — 8 детей, 8–10 лет — 6; мальчиков было 13, девочек — 5.

При истинной целиакии патологические нарушения возникали в раннем возрасте и имели выраженный характер. Первые признаки заболевания у детей обнаруживались после введения в прикорм глютенсодержащих продуктов (глютен — белок злаковых культур) и проявлялись вялостью, анорексией, учащенным обильным пенным блестящим жидким стулом, потерей массы тела с развитием гипотрофии. Через 1,5–3 мес экспозиции глютен развивались кардинальные признаки целиакии: общее истощение, увеличение размеров живота, обильный (до 1–1,5 кг в сутки — полифекалия) замазкообразный с жирным блеском стул, нередко рвота. Наблюдались задержка роста и прибавки массы тела, мышечная гипотония, нередко возникали спонтанные переломы, отмечалось позднее прорезывание зубов, сухость кожных покровов и слизистых оболочек. Средний возраст детей при манифестации заболевания — 7 мес (от 3 до 12 мес). Средняя длительность заболевания до об-

ращения в отделение института — 6 мес (от 2 до 10 мес).

Вторая группа включала 42 ребенка с синдромом мальабсорбции без целиакии. В возрасте от 1 года до 4 лет было 26 детей, от 5 до 7 лет — 8, от 8 до 10 лет — 4, старше 10 лет — 4; мальчиков было 18, девочек — 24.

Развитие синдрома мальабсорбции без целиакии было обусловлено различными по этиологическому признаку заболеваниями — лямблиозом, гельминтозами, муковисцидозом, болезнью Гиршпрунга, лактазной недостаточностью, перенесенной кишечной инфекцией, язвенным колитом, болезнью Крона, непереносимостью белка коровьего молока, амебиазом кишечника, декомпенсированным дисбактериозом, латентной кишечной инфекцией (носительство).

Основными симптомами, которые обращали на себя внимание у детей 2-й группы, были диарея, плохой аппетит, отставание в физическом развитии (гипотрофия, плохая прибавка массы), анемия, возбужденность, мышечная гипотония, снижение тургора кожи, сухость кожных покровов, вздутие живота, рахитические изменения скелета («четки», «браслеты», выступающие лобные и теменные бугры, искривление нижних конечностей), неправильный рост зубов, кариес, дефекты зубной эмали. Средний возраст при манифестации заболевания составил 2 года (от 3 мес до 3 лет 9 мес). Средняя длительность заболевания до госпитализации — 1,5 года (от 1 года до 3 лет).

Полисистемный характер поражения органов и ведущих систем организма при целиакии и синдроме мальабсорбции без целиакии обусловил необходимость оценки степени поражения как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем. При анализе симптоматики вовлечения желудочно-кишечного тракта в патологический процесс отмечено, что патология желудочно-кишечного тракта была представлена хроническим гастродуоденитом, реактивным панкреатитом, дисфункцией билиарного тракта, дуоденоэюнитом (от поверхностного до атрофического), энтеритом и дисбактериозом. При клиническом и ультразвуковом исследовании часто отмечались гепато- и спленомегалия.

Диагноз синдрома мальабсорбции нами устанавливался комплексно с использованием клинических, лабораторных и функциональных методов исследования. Критериями диагностики служили:

- симптомы диареи;
- выявление жира в кале (стеаторея);
- задержка физического развития по данным антропометрического исследования;
- отставание костного возраста, остеопороз по данным эхоостеометрии и рентгенологического исследования костей;
- морфологические изменения слизистой кишечника (эзофагодуоденоэюноскопия с исследо-

ванием биоптата тонкой кишки выявляла атрофию слизистой тощей кишки различной степени выраженности в случае целиакии, дуоденоэунит разной степени выраженности при синдроме мальабсорбции без целиакии);

- резкое повышение в крови в остром периоде заболевания титров IgA, IgG специфических антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе (или антирептикулиновых антител, или антимиозиновых антител) при целиакии и небольшое повышение аналогичных показателей в единичных случаях при синдроме мальабсорбции без целиакии;

- положительная динамика клинических и параклинических показателей на фоне аглиадиновой диеты (особенно у детей с целиакией).

Общеклиническое обследование больных детей проводили по традиционной схеме в стандартном объеме: общий анализ крови и мочи, протеинограмма, иммунограмма, определение электролитов крови, ЭКГ, ультразвуковое исследование внутренних органов (на аппарате Toshiba SSH-140A). Нарушения структуры костной ткани выявляли на основании данных рентгенограмм кистей с захватом трубчатых костей предплечий (определение костного возраста и состояния костей), данных эхоостеометрии костей стоп (на аппарате Lunag DРХ-L по стандартным программам).

Комплексная оценка степени тяжести заболевания базировалась также на результатах морфологических исследований биоптатов слизистой тонкой кишки (выраженности атрофии ворсинок слизистой тощей кишки, степени углубленности крипт, наличии лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы, количестве бокаловидных клеток), полученных при эзофагогастродуоденоэуноскопии. Проводилась световая и электронная микроскопия слизистой тонкой кишки (проф. А. И. Клембовский).

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена выявляли на основании определения уровня общего и ионизированного кальция, фосфора в сыворотке крови и их экскреции с мочой стандартными методами, а также определения кальцийрегулирующих гормонов — паратиреоидного гормона, кальцитонина и остеокальцина в сыворотке крови. Паратиреоидный гормон и кальцитонин определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов моноклональных антител фирмы «CIS Biio International» (Франция) и мультитамма счетчика ОСВ (Швеция). Для количественного определения остеокальцина использовали двухцентровой иммуноферментный тест (тест-система Osteometer Bio Tech A/S N-Mid Osteocalcin One Step ELISA).

Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта оценивали на основании определения суточной экскреции липидов с калом титриметрическим методом Кинга — Уоттона; копрологического исследова-

ния кала; бактериологического исследования кала (на присутствие патогенной кишечной флоры и на дисбактериоз); исследования кала на гельминты и простейшие. Исследование кала на панкреатическую эластазу осуществляли иммуноферментным методом в научно-клиническом отделе муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН. Потовая проба проводилась с помощью пилокарпинового электрофореза.

Для оценки кальцийвсасывающей способности тонкой кишки применяли двойную пероральную нагрузку кальцием (в качестве источника кальция использовался лактат кальция из расчета 1 ммоль на 1 кг массы тела) по методу Б. В. Морукова в модификации А. К. Мерсона (1987). Содержание кальция определяли в сыворотке крови трехкратно: исходный уровень, через 120 и 240 мин (острая нагрузка). Пероральный прием лактата кальция продолжался в течение 3 дней (хроническая нагрузка) с аналогичным последующим (на 4-й день) исследованием кальция в сыворотке крови (исходный уровень, через 120 и 240 мин). На основании полученных показателей проводилось построение нагрузочных кривых.

Определение IgA и IgG специфических антител к глиадину и тканевой трансглутаминазы в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов (ELISA-иммуносорбентный анализ связывания фермента).

Для коррекции кальциевого обмена в качестве патогенетической терапии использовался метаболит витамина D — оксидевит, или 1-OH₂D₃ (производитель ЭХО НПК ЗАО, регистрационный номер: Р N001326/02 от 16.05.2008 г.) и 2% раствор ксидифона (мононатриевая, монокальиновая соль 1-гидроксипропан-1,1-бисфосфоновой кислоты), относящегося к группе бисфосфонатов и обладающего мембраностабилизирующим свойством (производитель ОАО Мосхимфармпрепарат им. Н. А. Семашко, Россия; регистрационный № 001642/01). Препараты применялись в сочетании с лактатом кальция или глюконатом кальция в возрастной дозировке. Курс лечения составлял 6 нед 2–3 раза в год в зависимости от выраженности костных нарушений.

Эффективность лечения всех обследованных детей контролировалась с помощью биохимического исследования крови и мочи, нагрузочных тестов с кальцием, рентгенографии кистей и трубчатых костей, эхоостеометрии. Оценка показателей проводилась до и после проведения комплексного лечения. В качестве нормативов использовались параметры, полученные при обследовании здоровых детей в МНИИ педиатрии и детской хирургии (Вельтишев Ю. Е., Ветров В. П., 2000).

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере IBM PC с использованием пакета стандартных статистических программ

Statistica, Excel 7.0 (StatSoft, Inc, США), параметрических и непараметрических критериев и корреляционного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ параметров фосфорно-кальциевого обмена у больных целиакией (табл. 1) выявил статистически достоверное снижение показателей кальция в сыворотке крови у всех обследованных больных, хотя степень снижения варьировала. Однако у 8 больных с тяжелой формой целиакии содержание кальция в сыворотке крови было крайне низким — 1,5–1,7 ммоль/л. Показатели неорганических фосфатов крови не отличались от нормы как по средним величинам, так и по индивидуальным параметрам, хотя у отдельных больных намечалась тенденция к снижению содержания неорганических фосфатов в сыворотке крови.

Аналогичный анализ у больных с синдромом мальабсорбции без целиакии (см. табл. 1) показал, что средний уровень кальция в сыворотке крови составил $2,23 \pm 0,02$ ммоль/л и отличался от нормальных показателей ($p < 0,05$). Показатели неорганических фосфатов и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови не имели достоверных различий ($p > 0,05$) по сравнению с нормой. Колебания индивидуальных значений также не выходили за границы нормального уровня.

Суточное выделение кальция с мочой было снижено у всех 18 больных с целиакией (1-я группа). Средние показатели экскреции кальция составили $0,28 \pm 0,1$ ммоль/сут и статистически достоверно отличались от нормы ($2,75 \pm 1,1$ ммоль/сут; $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что у 8 детей с тяжелой формой целиакии имелись крайне низкие показатели почечной экскреции кальция (от 0,14 до 0,16 ммоль/сут), при этом у 5 больных экскреция кальция была в 5–6 раз ниже по сравнению с нормой. При анализе показателей почечной экскреции неорганических фосфатов было установлено снижение их выделения по сравнению с нормой у 8 больных с целиакией (тяжелая форма): $14,5 \pm 4,45$ ммоль/сут (в контроле $25,5 \pm 6,5$ ммоль/сут), однако статистически достоверного снижения у детей 1-й группы не установлено ($p > 0,05$).

Таблица 1. Показатели кальция и фосфора сыворотки крови (в ммоль/л) у детей с целиакией (1-я группа) и синдромом мальабсорбции (2-я группа)

Группа детей	Кальций	Фосфор
1-я (целиакия)	$1,89 \pm 0,04^*$ (1,53–2,05)	$1,2 \pm 0,28$ (0,92–1,48)
2-я (синдром мальабсорбции)	$2,23 \pm 0,02^{**}$ (2,16–2,34)	$1,56 \pm 0,06$ (1,5–1,63)
Норма	$2,39 \pm 0,07$ (2,32–2,46)	$1,35 \pm 0,25$ (1,10–1,6)

Примечание. * — Статистически достоверные отличия по сравнению с нормой и по сравнению со 2-й группой ($p < 0,001$); ** — статистически достоверные отличия по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Здесь и в табл. 2: представлены $M \pm m$ и пределы колебаний (в скобках).

У больных 2-й группы средний уровень экскреции кальция составил $1,27 \pm 0,57$ ммоль/сут (норма $2,75 \pm 1,1$ ммоль/сут; $p > 0,05$); индивидуальные колебания 0,7–1,84 ммоль/сут. Суточное выделение с мочой неорганических фосфатов в среднем равнялось $25,1 \pm 5,4$ ммоль/сут и достоверно не отличалось от нормальных значений (19–32 ммоль/сут).

После назначения аглиадиновой диеты (через 4–6 нед после начала диеты) не отмечено достоверных сдвигов в параметрах кальция, неорганических фосфатов и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных 1-й (как с тяжелой, так и со среднетяжелой формой заболевания) и 2-й групп.

Таким образом, проведенный анализ выявил статистически достоверное снижение показателей кальция в крови у всех обследованных больных целиакией, однако степень снижения варьировала у разных пациентов. Показатели неорганических фосфатов крови не отличались от нормы как по средним величинам, так и по индивидуальным параметрам, хотя у отдельных больных намечалась тенденция к снижению содержания неорганических фосфатов в сыворотке крови. У больных с синдромом мальабсорбции без целиакии средние показатели кальция в сыворотке крови были умеренно снижены. Параметры неорганических фосфатов и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови не имели достоверных различий по сравнению с нормой. Колебания индивидуальных показателей фосфатов также не выходили за границы нормальных значений.

Полученные результаты послужили основанием для оценки взаимосвязи степени нарушений фосфорно-кальциевого обмена с тяжестью клинических проявлений и глубиной морфологических изменений слизистой кишечника у больных детей. Учитывая важную кальцийрегулирующую роль паратормона и кальцитонина в гомеостазе кальция, нами проведена оценка уровня этих гормонов в сыворотке крови больных целиакией и синдромом мальабсорбции без целиакии, а также содержания неколлагенового белка — остеокальцина, играющего важную роль в формировании органического матрикса костной ткани.

У больных целиакией (табл. 2) уровень паратормона был значительно повышен; средний показатель составил $264,1 \pm 34,5$ пг/мл и достоверно ($p < 0,05$)

Таблица 2. Показатели паратгормона, кальцитонина и остеокальцина сыворотки крови у детей с целиакией ($n=18$) и с синдромом мальабсорбции без целиакии ($n=42$)

Показатель	Норма ($M \pm m$)	Больные целиакией	p	Дети с синдромом мальабсорбции без целиакии	p
Паратгормон, пг/мл	40 ± 25	$264,1 \pm 34,5$ (55,4—298,3)	$<0,001$	$118,4 \pm 22,72$ (29,4—155,0)	$<0,05$
Кальцитонин, пг/мл	$5 \pm 1,2$	$9,8 \pm 1,64$ (8,16—11,44)	$>0,05$	$10,27 \pm 1,88$ (9,1—12,5)	$<0,05$
Остеокальцин, нг/мл	$76,5 \pm 34,8$	$113,1 \pm 2,7$ (92,5—133,7)	$>0,05$	$67,15 \pm 5,6$ (49,0—85,3)	$>0,05$

Примечание. Достоверность различий по сравнению с нормой.

отличался от нормальных значений (40 ± 25 пг/мл). Уровень кальцитонина имел тенденцию к повышению по сравнению с нормой: средний показатель был равен $9,8 \pm 1,64$ пг/мл (норма $5 \pm 1,2$ пг/мл; $p < 0,05$). Однако содержание остеокальцина, хотя и имело тенденцию к увеличению ($113,1 \pm 2,7$ нг/мл у больных и $76,5 \pm 34,8$ нг/мл у здоровых детей), статистически достоверно не отличалось от нормальных значений ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о развитии у детей с целиакией вторичного гиперпаратиреоидизма. Увеличение содержания кальцитонина в крови, по-видимому, является вторичным и направлено на поддержание оптимальной концентрации внутриклеточного кальция.

У детей с синдромом мальабсорбции без целиакии (см. табл. 2) уровень остеокальцина в крови статистически не отличался от нормы, однако было увеличено содержание кальцитонина в крови ($p < 0,05$). Уровень паратгормона был достоверно повышен ($p < 0,05$).

Таким образом, следует подчеркнуть, что больным с синдромом мальабсорбции были свойственны глубокие расстройства, в большей степени касающиеся кальциевого гомеостаза, чем показателей фосфорного обмена. При этом нарушения были более выраженными у детей с тяжелой формой целиакии по сравнению с детьми с синдромом мальабсорбции без целиакии. Аналогичная тенденция была выявлена при анализе факторов, принимающих непосредственное участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, — показатели паратгормона и кальцитонина. Обнаруженные отклонения диктовали необходимость разработки способов коррекции выявленных нарушений.

Анализ результатов исследования биоптатов слизистой кишечника показал, что у 8 больных с тяжелой формой целиакии морфологическая картина характеризовалась глубокими изменениями слизистой кишечника: истончением слизистой оболочки тощей кишки; полиморфизмом ворсин, их укороченными размерами; крипты были углублены; собственная пластинка инфильтрирована мононуклеарными клетками; количество бокаловидных клеток было уменьшено. У 10 больных была выявлена среднетяжелая степень морфологических изменений со сходными, но менее выраженными нарушениями.

При синдроме мальабсорбции без целиакии у 10 больных со средней степенью тяжести заболевания морфологические изменения характеризовались укороченными и утолщенными ворсинами слизистой тощей кишки; соотношение крипта/ворсина составляло 1:2; в собственной пластине слизистой тощей кишки отмечалось очаговое и незначительное повышение плотности лимфоплазмозитарного инфильтрата. У остальных 32 детей выявлялась легкая степень морфологических изменений, которая была представлена следующими признаками: ворсины высокие; соотношение крипта/ворсина 1:3; собственная пластинка слизистой тощей кишки умеренно отечная; состояние и плотность клеточной инфильтрации не изменены; щеточная кайма энтероцита сохранна. У детей при мальабсорбции без целиакии меньшей степени морфологических нарушений соответствовали менее глубокие расстройства фосфорно-кальциевого обмена.

Структурные изменения костной системы у детей с целиакией, по данным рентгеноденситометрических исследований трубчатых костей, наблюдались в $3/4$ случаев в виде выраженного остеопороза, поднакостничных переломов, выраженной «разрыхленности» зон препараторного роста. У детей с синдромом мальабсорбции без целиакии структурные изменения костей, по рентгенологическим данным, наблюдались с такой же частотой, однако они были представлены остеопенией или легким остеопорозом. При этом указанные изменения преимущественно были отмечены у детей в возрасте от 1 года до 4 лет.

Соответствие костного и паспортного возрастов наблюдалось у $1/3$ детей с целиакией и $1/4$ — с синдромом мальабсорбции без целиакии.

Терапевтическая коррекция нарушений кальциевого гомеостаза и остеопороза у больных с целиакией носила комплексный характер. Комплекс лечебных средств включал: аглиадиновую диету с момента установления диагноза; коррекцию питания по содержанию основных ингредиентов; назначение препаратов витамина D. В качестве лекарственного препарата витамина D использовался один из представителей активных метаболитов витамина D — отечественный оксидевит (в суточной дозе 1 мкг) или его зарубежный аналог — Альфа D₃ — Тева (Израиль) в той же дозировке. У детей с синдромом мальабсорбции без це-

лиакии суточная доза оксидевита (Альфа D₃ — Тева) составляла 0,5 мкг.

Для лечения всех детей в качестве бисфосфонатов применялся ксидифон внутрь в виде 2% раствора по 1 чайной ложке 3 раза в день. Препараты кальция в виде кальция глюконата или кальция лактата использовались в обычной возрастной дозировке. Курс лечения составлял от 4 до 8 нед. Результаты исследований основных показателей фосфорно-кальциевого обмена оценивали до начала терапии и спустя 4 нед после ее назначения. Больные дети, как правило, хорошо переносили указанные препараты и на фоне аглиадиновой диеты имели отчетливую положительную динамику клинических, морфологических и биохимических показателей.

Оценка терапевтической коррекции выявленных обменных расстройств у 18 больных целиакией показала, что при введении аглиадиновой диеты общее состояние улучшалось у всех детей. Спустя 15–20 дней улучшался аппетит. Полная нормализация стула у 4 детей произошла на 7-й день, у 4 — к 20-му дню после назначения диеты. У 5 детей улучшились показатели физического развития и отмечено нарастание массы тела после 20-го дня диеты. У 6 детей мышечный тонус повысился через 1 мес лечения, у остальных — спустя 1,5 мес. Почти у всех больных целиакией в течение первых 2 мес назначенного комплексного лечения уменьшились размеры печени, улучшился сон, повысился эмоциональный тонус (уменьшилась плаксивость, раздражительность и др.).

При исследовании в динамике (через 4 нед после начала лечения) основных параметров фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратгормона, кальцитонина, остеокальцина в крови у больных целиакией (табл. 3) выявлено статистически достоверно улучшение показателей общего кальция, щелочной фосфатазы, паратгормона и остеокальцина ($p < 0,001$) и отсутствие динамики уровня неорганических фосфатов и кальцитонина крови ($p > 0,05$). Положительная ди-

намика морфологических изменений характеризовалась нормализацией высоты ворсин, уменьшением их атрофии, восстановлением крипт слизистой тонкой кишки.

Анализ эффективности терапии у больных с синдромом мальабсорбции без целиакии (см. табл. 3) показал, что у 39 из 42 детей наступила стабилизация уровня кальция, произошло статистически достоверное улучшение уровня общего кальция ($p < 0,05$) и щелочной фосфатазы крови ($p < 0,001$), в то время как параметры остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона, неорганических фосфатов крови не претерпели изменений ($p > 0,05$). Снижение активности щелочной фосфатазы в 2 раза или ее нормализация отмечены у 38 больных. Изучение морфологической картины слизистой кишечника выявило положительную динамику у всех больных: нормализовалась высота ворсин, уменьшилась их атрофия, восстанавливались крипты, исчезала клеточная инфильтрация собственной пластины.

У 7 больных с целиакией после комплексной терапии с использованием метаболитов витамина D и ксидифона проведена оценка кальцийвсасывающей способности кишечника по данным нагрузочных тестов с кальцием. Отмечена следующая динамика кальциемии: до хронической нагрузки кальцием прирост уровня общего кальция через 2 ч составил $0,45 \pm 0,03$ ммоль/л (до лечения $0,24 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,001$); через 4 ч после нагрузки — $0,17 \pm 0,03$ ммоль/л (до лечения $0,28 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$). Сдвиги параметров ионизированного кальция составили: через 2 ч после нагрузки $0,17 \pm 0,03$ ммоль/л (до лечения $0,06 \pm 0,02$ ммоль/л), через 4 ч — $0,16 \pm 0,05$ ммоль/л (до лечения $0,06 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$). Таким образом, после терапевтической коррекции с использованием оксидевита и ксидифона кривая приблизилась к нормальным значениям.

У больных с синдромом мальабсорбции без целиакии после комплексного лечения, включавшего ок-

Таблица 3. Динамика показателей ($M \pm m$) фосфорно-кальциевого обмена, факторов, его регулирующих, и остеокальцина сыворотки у детей с целиакией ($n=18$) и с синдромом мальабсорбции без целиакии ($n=42$) до и после проведенной комплексной терапии

Показатель	Больные целиакией		Дети с синдромом мальабсорбции без целиакии	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кальций, ммоль/л	$1,89 \pm 0,04$	$2,24 \pm 0,03^*$	$2,23 \pm 0,02$	$2,34 \pm 0,07^{**}$
Фосфор, ммоль/л	$1,2 \pm 0,28$	$1,3 \pm 0,33$	$1,56 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,08$
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	$786 \pm 38,1$	$387 \pm 9,2^*$	$486,3 \pm 38,0$	$222,4 \pm 4,5^*$
Паратгормон, пг/мл	$264,1 \pm 34,5$	$108,2 \pm 26,2^*$	$118,4 \pm 22,72$	$96,6 \pm 14,8$
Кальцитонин, пг/мл	$9,8 \pm 1,64$	$8,96 \pm 1,54$	$10,27 \pm 1,88$	$9,6 \pm 14,8$
Остеокальцин, нг/мл	$113,1 \pm 2,7$	$70,9 \pm 2,4^*$	$67,1 \pm 5,6$	$51,3 \pm 4,7$

Примечание. Достоверность различий до и после лечения в каждой группе: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$. В остальных случаях различия недостоверны ($p > 0,05$).

сидевит (Альфа D₃-Тева) в сочетании с ксидифоном, отмечена нормализация нагрузочных кривых у всех 14 обследованных детей по показателям ионизированного кальция. В то время как показатели общего кальция имели лишь тенденцию к возрастанию.

Анализ динамики рентгенологической картины костной ткани установил ее положительные сдвиги у всех наблюдавшихся детей. Они характеризовались уменьшением степени остеопороза и улучшением структуры костной ткани. Очевидно, что для более детальной оценки динамики рентгенологических изменений требуется более длительное время (6–12 мес).

ВЫВОДЫ

1. У всех детей с синдромом мальабсорбции установлены нарушения фосфорно-кальциевого обмена, в первую очередь кальциевого гомеостаза, а также проявления метаболической остеопатии и остеопороза различной степени выраженности. Вторичный гиперпаратиреонизм обнаружен у подавляющего

большинства больных с целиакией и у $2/3$ больных с синдромом мальабсорбции.

2. В патогенезе гипокальциемии и расстройств фосфорно-кальциевого обмена ключевая роль принадлежит нарушениям процессов всасывания кальция в тонкой кишке вследствие атрофии слизистой оболочки и стеатореи. Нарушение всасывания кальция различной степени выраженности установлено у всех больных детей с целиакией и у подавляющего большинства детей с синдромом мальабсорбции.

3. Установлена тесная взаимосвязь степени гипокальциемии и тяжести морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки по данным биопсии и нагрузочных тестов с кальцием.

4. Разработанный лечебный комплекс, включающий активные метаболиты витамина D (оксидевит) и бисфосфонаты (ксидифон) на фоне аглиадиновой диеты, оказывает выраженное позитивное (вплоть до нормализующего) действие на нарушенный фосфорно-кальциевый баланс у подавляющего большинства детей с синдромом мальабсорбции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Климанская Е.В. Современные представления о морфологии, физиологии и функциях тонкой кишки. В кн.: Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). Под ред. А.А. Баранова и Е.В. Климанской. М 1999; 7–22.
2. Бельмер С.В., Гасилова Т.В. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы у детей: диагностика и пути коррекции. *Вопр практ пед* 2009; 4: 60–66.
3. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. Руководство для врачей. М: Мединформагентство 2004; 616.
4. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Чубарова А.И. Синдром мальабсорбции. Нац. руководство по педиатрии в 2 х томах. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 1: 749–770.
5. Tursi A., Giorgetti G., Brandimarte G. et al. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterol* 2001; 48: 462–464.
6. Бельмер С.В., Гасилова Т.В., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы. *Леч врач* 2003; 6: 69–71.
7. Запруднов А.М., Харитонова Л.А. Лечение детей с желчекаменной болезнью. *Рос вестн перинатол и педиат* 2000; 2: 39–44.
8. Мухина Ю.Г. Энтеропатии у детей. Лекции по актуальным проблемам педиатрии. РГМУ. М 2000; 359–372.
9. Ревнова О.А. Целиакия у детей. Учебно-методическое пособие. Ст-Петербург 2001; 24.
10. Di Sabatino A., Corazza G.R. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 9673: 1480–1493.
11. Парфенов А.И. Коварство глютеновой энтеропатии и успехи ее иммунологической диагностики. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1999; 5: 42–45.
12. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Пампура А.Н. и др. Непереносимость глютена у детей. *Вестн пед фармакол и нутриц* 2006; 3: 23–26.
13. Клюева Ж.И., Титова Л.С., Патаракина А.А. Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей. М: Медицина 1986; 44–66.
14. Щеплягина Л.А., Чибрина Е.В., Римарчук Г.В. и др. Эффективность комбинированного препарата кальция и витамина D₃ у детей со снижением костной прочности. *Вопр практ пед* 2009; 4: 20–24.

Поступила 21.03.11