

СЕНТЯБРЬ
ОКТАБРЬ
1997

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

5

ТОМ
LXXVIII

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 577.161.22+577.175.47+577.175.446].002.234 — 02 : [616.391 : 577.161.2] : 612.015.31 : 616 — 053.2 — 07

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ*

С.В. Мальцев



Нам предоставлена большая честь выступить с актовой речью и изложить результаты наших исследований по изучению минерального обмена у детей.

Всем врачам хорошо известно, что “ребенок — это не взрослый в миниатюре”. Для детей и подростков характерны два процесса — рост и развитие. Развитие отдельных органов и систем у каждого ребенка протекает индивиду-

ально и в то же время у всех детей имеет место гетерохрония — неодновременное созревание разных органов и систем. Некоторые системы можно считать зрелыми уже в школьном возрасте, но отдельные структуры, в частности клетки мозга, достигают совершенства лишь к 25—27 годам.

В процессе роста и развития детей становление минерального обмена имеет особое значение. Минеральный обмен — это совокупность процессов всасывания, распределения, превращения и выделения неорганических соединений, обеспечивающих прежде всего минерализацию скелета, а также рост и развитие детей. Поступление и выведение у них минеральных веществ не уравновешены, так как их интенсивно поглощают растущие ткани и формирующийся скелет ребенка.

Изучение минерального обмена всегда привлекало внимание педиатров. В России эти исследования наиболее интенсивно проводились в Казани и были начаты одним из основателей Казанского ГИДУВа и кафедры педиатрии проф. Е.М.Лепским. Ровно 75 лет тому назад в 1922 г. в Казанском медицинском антропологическом журнале была опубликована первая его работа, посвященная

* Актовая речь произнесена 24 апреля 1997 г. на расширенном заседании ученого совета, посвященном 77-й годовщине организации Казанской государственной медицинской академии последипломного образования.

физическому развитию детей в Татарской республике. В последующие 25 лет проф. Е. М. Лепским и его учениками (Е. П. Кревер, Г. А. Хаин, С. А. Егеревой, Э. Е. Михлиной, Л. А. Юрьевой и др.) были проведены исследования минерального обмена у детей и прежде всего при рахите:

— впервые изучена частота рахита у детей в г. Казани;

— разработан совместно с Vrehme микрометод определения содержания фосфора в сыворотке крови;

— впервые опубликованы данные об экспериментальном рахите;

— изучены дельфиний, тресковый и тюлений жиры как источники витамина D;

— впервые исследован обмен фосфатов при рахите и обнаружено их повышенное выделение с мочой;

— установлено влияние содержания кальция в пище на размеры парашитовидных желез;

— впервые выявлена диагностическая роль фосфатазы при рахите.

Эта многолетняя серия исследований завершилась монографией проф. Е. М. Лепского "Рахит и тетания рахитиков", результатом огромного труда коллектива кафедры и клиники детских болезней, которая в течение многих десятилетий была настольной книгой педиатров.

Далее исследования минерального обмена у детей были продолжены ученицей Е. М. Лепского проф. К. А. Святкиной. В начале 50-х годов ею был установлен механизм развития гипофосфатемии при рахите, главного патогенетического его звена. В эксперименте и в клинике К. А. Святкина показала, что причиной нарушения реабсорбции фосфатов в почечных канальцах является гиперпродукция паратиреоидного гормона.

В последующем минеральный обмен при рахите изучали под руководством проф. К. А. Святкиной ее ученики — Л. Б. Пустовалова, В. М. Давыдова, Ю. В. Волкова, А. И. Рывкин, Н. К. Шошина, И. Г. Зиядинов, З. Х. Бжассо, В. П. Булатов и др. Определенную роль в этой области

сыграли работы проф. Г. А. Хаин-Макаровой, проф. Е. В. Белогорской, Р. Г. Камаловой, Л. Я. Гельфман.

Наши первые исследования минерального обмена у детей относятся к 1966 г. Традиционным направлением для казанских ученых-педиатров было проведение клинко-экспериментальных исследований. Поэтому наши первые работы под руководством проф. К. А. Святкиной связаны с экспериментальным рахитом у крыс. Мы установили, что при гиповитаминозе D и выраженном снижении содержания фосфора в крови происходит значительное нарушение клеточного метаболизма как во внутренних органах, так и в лейкоцитах крови. Наблюдаются изменения активности щелочной и кислой фосфатаз, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы в почках, кишечнике и кости, которые отражают нарушенные при рахите процессы транспорта в кишечнике и почках, особенно минерализации кости. Выявлено снижение активности и количества остеобластов и повышение активности и количества остеокластов.

С помощью электрофореза в полиакриламидном геле нами были проанализированы изоэнзимы щелочной фосфатазы. Оказалось, что щелочная фосфатаза сыворотки крови при рахите у детей имеет костное происхождение. Это позволило опровергнуть появившиеся в то время данные о плацентарном, кишечном или почечном ее генезе.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение роли витамина D в развитии рахита у детей. Сама постановка этого вопроса в 70-е годы вызывала явное неприятие, поскольку в течение многих десятилетий все изменения минерального обмена, в первую очередь фосфорно-кальциевого, и у детей, и у беременных отождествлялись однозначно только с гиповитаминозом D. В то же время пришло понимание того, что ни один витамин у нас не применяется с профилактической целью так широко, как витамин D, однако частота рахита при этом не уменьшается и его признаки выявляются у большинства детей раннего возраста.

Именно в эти годы (1976—1980) произошли два события, которые позволили иначе взглянуть на проблему рахита, его этиологию, клинику, вопросы профилактики и лечения. Прежде всего в 1976 г. de Luca было показано, что холекальциферол (витамин D₃) в исходном состоянии неактивен и необходима целая цепь превращений для образования метаболически активных форм. Вначале в печени образуется 25-оксихолекальциферол, затем в почках — 1,25- и 24,25-диоксихолекальциферол, обладающие метаболической активностью. Следовательно, для влияния витамина D в организме необходимо обеспечить его трансформацию в печени и почках.

Следующим важным фактом явилось исключение витамина D и его метаболитов из группы витаминов и отнесение их к гормональным соединениям, так как они обладают всеми свойствами, присущими гормонам. Полученные данные потребовали проведения новых исследований в области изучения обеспеченности витамином D различных групп населения, оценки характера и степени минерализации костной ткани, функций органов-мишеней в осуществлении транспорта кальция и фосфатов как у здоровых людей, так и при различных формах рахита.

Для этого был необходим новый методический уровень работы, без которого выполнение поставленных задач не представлялось возможным.

1. Прежде всего надо было освоить метод определения уровня 25-оксивитамина D и 1,25-диоксивитамина D для оценки экзогенной и эндогенной обеспеченности организма витамином D. В то время эти исследования лишь начинались, поэтому мы начали совместную работу с сотрудниками лаборатории биохимии витаминов (зав. — проф. В.Б. Спиричев) Института питания АМН СССР.

2. Был разработан оригинальный метод изучения степени всасывания фосфатов в кишечнике и апробирован метод оценки всасывания кальция в кишечнике по Коциан.

3. Для изучения состояния коллагена костной ткани освоены методы определения уровня свободного и пептидно-связанного оксипролина.

4. Состояние скелета и степень минерализации костной ткани надо было изучать не только визуально. Вначале для количественной оценки плотности мы использовали рентгеноденситометрический метод исследования рентгенограмм костей на микрофотометре ИФО-451 в сравнении с плотностью алюминиевого клина-эталона, что позволило косвенно оценивать содержание кальция в кости. Позже совместно с кафедрой рентгенологии академии (зав. — проф. М.К. Михайлов) была применена специализированная вычислительная система автоматического распознавания патологических изменений в костной ткани по рентгенограммам с выделением площадей уплотненных и разреженных участков, чередования их по вертикали и горизонтали, что дало возможность оценить количество, ширину и плотность костных балок.

5. Мы применили также метод трепанобиопсии крыла подвздошной кости с последующим гистологическим и гистохимическим исследованием костной ткани.

6. Были освоены методы оценки влияния почечных функций на показатели обмена фосфора, кальция и магния — их почечные клиренсы, экскретируемые фракции и реабсорбция фосфатов в проксимальных канальцах почек.

7. Изучен суточный ритм выведения фосфатов и кальция с мочой у здоровых детей. Максимальное их выведение наблюдается в послеполуденное время, минимальное — в ночные часы.

Таким образом, мы продолжили наши исследования, имея методическую возможность изучать минеральный обмен — оценивать экзогенную и эндогенную обеспеченность организма витамином D, функцию паращитовидной и щитовидной желез, процессы транспорта магния в почках, фосфатов и кальция в кишечнике и почках, состояние коллагена и минерализации кост-

ной ткани. На основании обследования большой группы здоровых детей были разработаны нормативы для всех этих показателей для детей разных возрастов, которые мы использовали при дальнейших исследованиях.

Одним из основных этапов нашей работы было изучение экзогенной обеспеченности женщин и детей витамином D. Такую возможность дает определение в крови метаболита витамина D — 25-оксиколекальциферола. Эти исследования совместно с сотрудниками Института питания АМН СССР проводились доц. Э.М. Шакировой, Р.И. Муртазиным, Т.И. Горшениной. Оказалось, что обеспеченность витамином D здоровых рожениц, а также рожениц из группы риска колеблется в зависимости от сезона года, однако у всех женщин она превышает допустимый уровень обеспеченности.

Клинические симптомы так называемой кальциевой недостаточности были выявлены у 44% рожениц, но они не сопровождались существенными изменениями фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченности витамином D и одинаково встречались у здоровых рожениц и женщин из группы риска. Они обусловлены, вероятно, гормональной перестройкой в организме беременных, изменением вегетативной регуляции, несбалансированным питанием.

Сделан практически важный вывод, что антенатальная профилактика рахита в течение всего года должна включать неспецифические мероприятия. Здоровым женщинам целесообразно назначать витамин D в малых дозах (не более 400-500 МЕ) с 32-й недели беременности, женщинам же из группы риска с учетом их более низкой обеспеченности, а также меньшей возможности инсоляции — также с 32-й недели, но в течение всего года. УФО беременных является нефизиологичным, вызывает значительное повышение содержания витамина D в крови, способствует раннему закрытию большого родничка у детей и не может быть рекомендовано для использования в практике в средней полосе России.

Неожиданные результаты для тех лет были получены нами при изучении обеспеченности витамином D здоровых детей и при рахите. Установлено, что уровень 25-оксивитамина D в крови здоровых детей и при рахите существенно не различается. Даже при рахите II степени в периоде разгара, выраженных нарушениях фосфорно-кальциевого обмена показатели обеспеченности витамином D не отличались от таковых у здоровых, то есть гиповитаминоза D при рахите нет. Однако использование в те годы больших доз витамина D (до 10000 и более МЕ в день) вызывало резкое повышение уровня 25-оксивитамина D, намного превышающее верхний допустимый уровень (70 нг/мл), что должно расцениваться как гипервитаминоз D. Особенно чувствительными к большим дозам витамина D оказались дети первых 6 месяцев жизни, у которых даже средние показатели 25-ОН D достигали 145 нг/мл. Как показали ранее наблюдения доц. С.Н. Якубовой, последствия этого в виде миокардиодистрофии, хронического пиелонефрита с нарушением функций почек наблюдались через 3—5 и более лет. Следовательно, рахит и гиповитаминоз D — неоднозначные понятия.

Тогда встал вопрос: что же такое рахит?

По нашим представлениям, рахит у детей раннего возраста (классический рахит) — это нарушение процессов минерализации костной ткани в наиболее активной ее части — в области метафизов. Разрастание при этом необызвествленного хряща, накопление остеонной ткани, развитие характерных костных клинических и рентгенологических данных вызваны прежде всего дефицитом кальция и фосфатов. Рахит — это, скорее, симптомокомплекс биохимических, морфологических, рентгенологических и клинических признаков, которые могут быть обусловлены целым рядом экзогенных и эндогенных факторов.

Таким образом, рахит следует расценивать не как гиповитаминоз D, а как минералдефицитное состояние в усло-

виях незрелости детского организма и гетерохронии его отдельных органов и систем.

Недостаток фосфатов в организме детей может быть обусловлен следующими причинами:

1) недостаточным поступлением фосфатов с пищей; 2) нарушением всасывания фосфатов в кишечнике; 3) нарушением реабсорбции фосфатов в канальцах почек; 4) эндокринными расстройствами — гиперпаратиреозом и снижением уровня тиреокальцитонина; 5) экзо- или эндогенным дефицитом витамина D.

Дефицит кальция у детей может быть результатом:

1) недостаточного его поступления с пищей; 2) нарушения всасывания кальция в кишечнике; 3) избыточного поступления фосфатов с пищей; 4) дефицита магния; 5) длительного алкалоза; 6) эндокринных нарушений — снижения уровня паратиреоидного гормона и повышения содержания тиреокальцитонина; 7) экзо- и эндогенного дефицита витамина D.

Нельзя исключать и возможность гиповитаминоза D у детей. Для этого есть также много причин:

1) отсутствие инсоляции (интернированные дети — больные, инвалиды, из асоциальных семей); 2) синдром мальабсорбции; 3) заболевания печени и почек; 4) длительное применение противосудорожных препаратов (люминаловый рахит); 5) наследственный дефект обмена витамина D — развитие витамин D-зависимого рахита; 8) резистентность органов-мишеней к витамину D — нечувствительность рецепторов.

Нами показано, что весной происходит увеличение темпов роста детей по сравнению с таковыми в осенние месяцы. В условиях больших темпов прибавки массы тела у детей раннего возраста, особенно на первом году жизни, это повышает их потребность в минеральных компонентах и способствует развитию рахита.

Огромное влияние на развитие ребенка и появление признаков рахита

оказывает характер питания. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, содержание фосфатов, кальция и магния в рационе значительно ниже, чем при нормальном грудном вскармливании. Это, несомненно, является одной из причин развития фосфорно-кальциевого дефицитного рахита.

Таким образом, проблема рахита, одна из основных в патологии детей раннего возраста, трансформировалась в проблему физиологии и патологии минерального обмена. Факторами, способствующими развитию рахита, являются высокие темпы роста и развития детей в раннем возрасте и высокая потребность в связи с этим в минеральных компонентах, ускоренные темпы роста детей и более низкий уровень метаболита витамина D как модулятора обмена фосфатов и кальция в весенние месяцы года, дефицит фосфатов, кальция и магния в пище, а также физиологические условия соотношения остеотропных гормонов — паратгормона и тиреокальцитонина. Наши данные подтверждают результаты Bronner и Lapatsanis (1976) о том, что изолированный гиповитаминоз D сам по себе не приводит к клинической картине рахита. Выраженные клинические и рентгенологические признаки рахита возникают в основном при гипофосфатемии.

Не менее важной проблемой в педиатрии является развитие симптомов остеопении, особенно у недоношенных новорожденных. Как показали исследования Л.З.Сафиной, признаки остеопении наиболее часто встречаются у детей, родившихся у женщин с гестозом. Частота клинических ее признаков, подтвержденных данными УЗИ кости, достигала у них 33,3%. Причиной остеопении являлось снижение в грудном молоке у большинства женщин уровня кальция и фосфора (ниже оптимального уровня в 2—2,5 раза), а также белка. Это особенно ярко проявляется у недоношенных детей, родившихся у женщин, перенесших гестоз.

Полученные данные позволили пересмотреть взгляды не только на при-

чины нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей, но и на этиологию и патогенез рахита, вопросы его профилактики и лечения. В частности, вегетативные проявления (потливость, беспокойство, раздражительность) у детей, привнесенные в педиатрию проф. П.С. Медовиковым, в настоящее время не расцениваются как проявления рахита: рахит — это прежде всего костные изменения.

Следующим направлением наших исследований явились витамин D-резистентные формы рахита. В начале 70-х годов имелись лишь описания отдельных форм этих заболеваний. Их трудно было дифференцировать, приходилось применять большие дозы витамина D, которые были малоэффективны. С начала 70-х годов мы начали изучать эти так называемые рахитоподобные заболевания. Нам удалось провести уникальные по своему объему и масштабу наблюдения за большой группой больных. Были выделены 4 основные формы резистентного рахита, которые в практике педиатров встречаются наиболее часто: витамин D-резистентный рахит (фосфатный диабет), болезнь и синдром Фанкони—Дебре—де Тони, витамин D-зависимый рахит и почечный тубулярный ацидоз.

При различных формах этих заболеваний нами были установлены нарушения парциальных функций почек, прежде всего канальцевые, что позволило выделить наиболее характерные среди них расстройства. При фосфатном диабете снижается реабсорбция фосфатов в проксимальных канальцах почек с развитием выраженной гипофосфатемии, которая определяет всю тяжесть этого заболевания. Однако нами было установлено новое звено в патогенезе этого заболевания: не только снижение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, но и нарушение суточного ритма фосфатурии со сдвигом на дневные часы. При этом страдает и процесс всасывания фосфатов в кишечнике, что усугубляет гипофосфатемию.

При болезни Фанкони—Дебре—де Тони нарушения функции канальцев

множественные и проявляются снижением реабсорбции не только фосфатов, но и глюкозы, аминокислот, бикарбонатов, калия и воды. Данная тяжелая нозологическая форма характеризуется неблагоприятным течением и, как показали наши наблюдения, развитием интерстициального нефрита, снижением почечных функций, возникновением вначале канальцевой, а затем и тотальной хронической почечной недостаточности с последующей гибелью больных в возрасте 25—35 лет.

Витамин D-зависимый рахит — это гипокальциемическая форма заболевания, развивается в результате наследственного дефекта в метаболизме витамина D и нарушения образования конечного метаболита — $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D. Во всех органах-мишенях происходит нарушение трансмембранного переноса фосфатов и кальция, в том числе их всасывания в кишечнике. Как показали наши исследования, снижение абсорбции кальция в кишечнике является важным диагностическим признаком данного заболевания. Это самая тяжелая форма рахита у детей первого полугодия жизни, протекает с выраженной деминерализацией всех отделов кости, резким расширением метафизов, тяжелым рахитом, переломами костей, мышечной гипотонией и частыми респираторными заболеваниями. Раньше в тяжелых случаях дети погибали от интеркуррентных заболеваний, однако применение отечественного препарата оксидевита, клинические испытания которого мы проводили в 80-х годах, дает прекрасный заместительный эффект: десятки детей не только выживают, но и нормально растут и развиваются.

Более редкая форма — почечный тубулярный ацидоз — является результатом наследственного дефекта дистальных канальцев почек с нарушением секреции иона водорода и аммония, развитием ацидоза, деминерализации костей и их деформаций. При прогрессировании заболевания развиваются нефрокальциноз, вторичный хронический дисметаболический пиелонефрит с

постепенным формированием хронической почечной недостаточности.

На основании наших многолетних наблюдений была составлена классификация резистентных форм рахита и определены критерии дифференциальной диагностики отдельных его форм — скриннирующие (для широкого круга врачей первичного звена) и дифференцирующие — для врачей стационаров (нефрологов, педиатров, ортопедов, терапевтов). Многолетняя практика показала жизнеспособность этих критериев, ими пользуются врачи и в настоящее время.

Нами разработаны и внедрены принципы лечения различных форм резистентного рахита, а также профилактики и лечения классического рахита у детей раннего возраста. В детской клинике изучены, апробированы и внедрены методы применения малых и больших доз витамина D, его сочетания с приемом фосфатов, оксидевита, неробола, димефосфона и эргомалята.

Раскрыта роль изменений уровня фосфора, кальция, магния в крови и моче при различных формах рахита в нарушении показателей энергетического обмена, метаболизма белков и липидов, основных витаминов, обмена в мышечной ткани, особенно в сердечной мышце, обмена коллагена, дисфункции цитовидной железы, основных звеньев иммунитета. Эти исследования вместе с нами проводились Н. Н. Архиповой, Ф.М. Терещенко, М.Н. Канкасовой, Л.Н. Заболотной, В.Г. Шерпутовским и др.

Наши многолетние исследования метаболизма фосфатов, кальция и магния в организме, а также калия и натрия в крови и моче показали, что такие параметры, как степень реабсорбции фосфатов в каналах почек, почечные клиренсы фосфатов, кальция, магния, калия, а также их экскретируемые фракции, являются весьма полезными при оценке парциальных функций канальцев и могут быть использованы как в научной деятельности, так и в практической медицине.

Установлена роль нарушений метаболизма фосфатов и кальция при хро-

ническом пиелонефрите, дисметаболических нефропатиях, сахарном диабете, холепатиях. Результаты исследований обобщены в диссертационных работах Н.А. Соловьевой, В.К. Мрасовой, О.А. Габдулисламовой, Е.С. Мальцевой, А.И. Сафиной.

В последние годы появилась возможность использовать метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии для исследования целого ряда макро- и микроэлементов. Это новая глава в педиатрии и перинатологии, которая в условиях современного экологического прессинга заслуживает особого внимания.

Освоены методы изучения целой группы элементов в крови, моче, слюне, волосах, ногтях. В этих средах мы определяли цинк, литий, алюминий, кремний, стронций, свинец, хром, селен, магний. Прежде всего на основании обследования большой группы условно здоровых детей и подростков нами разработаны контрольные показатели содержания этих элементов в средах организма, в частности при различных формах рахита, дисметаболических нефропатиях, хроническом пиелонефрите, хроническом гастродуодените, муковисцидозе, пародонтозе (В.С. Валиев, А.И. Сафина, Т.П. Макарова, Е.А. Сироткин, Н.Х. Хамитова и др.).

Установлена патогенетическая роль алюминия, кремния, стронция, хрома, цинка и лития при различных формах рахита, связь этих элементов с показателями обмена фосфора и кальция, минерализацией кости (диссертационные работы С.А. Пигаловой, В.Г. Шерпутовского, Н.В. Зиядиновой). Роль остеотропных микроэлементов, особенно алюминия, стронция, кремния, заключается в конкурирующих отношениях с ионами фосфатов и кальция, их заместительной роли в процессе минерализации кости и развития рахита даже при нормальном обеспечении организма солями фосфатов, кальция и магния.

Выявлена роль микроэлементов (хрома, стронция, свинца, цинка и магния) в возникновении дисметаболического поражения почек при оксалатной, уратной нефропатии, интерстициальном

нефрите и мочекаменной болезни, причем содержание микроэлементов в крови больных было достоверно выше в экологически неблагоприятных районах.

Совместно с В.С.Валиевым, Т.П. Макаровой, А.И.Сафиной нами показаны избирательное влияние отдельных элементов на парциальные функции почек и метаболические процессы у детей, их токсическое действие на эпителий канальцев почек. Даже эссенциальность микроэлементов не является залогом их безопасности для почек у детей с нефропатиями. Так, эссенциальные элементы (цинк и хром) оказывают негативное влияние на клубочковую фильтрацию в почках, кремний, литий и алюминий — на процессы реабсорбции фосфатов, кальция и аминокислот, токсичные стронций, свинец — на все отделы канальцев. Установлено повреждающее действие на мембраны токсичных микроэлементов, поэтому не удивляет, что их накопление в организ-

ме (в крови, волосах, почках) приводит к более тяжелому течению поражения почек вплоть до развития интерстициального нефрита и мочекаменной болезни у детей.

Выявлено накопление как эссенциальных, так и токсичных элементов в плаценте у женщин из группы риска, а также в крови их новорожденных, что, по данным нашего сотрудника В. В. Софронова, является одной из причин отставания детей в развитии, нарушений со стороны центральной нервной системы и снижения их иммунитета.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что научные исследования, проведенные нашей кафедрой, еще далеки от завершения. Впереди много проблем, которые потребуют соответственно и большой работы. Надеемся, что мы ее выполним.

Педиатры — самые счастливые среди врачей всех специальностей: мы лечим детей, а они нам дарят улыбки и радость.