

МАКСИМОВА Марина Николаевна

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАХИТА И
ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО
ГОДА ЖИЗНИ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ
ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Струков Виллорий Иванович

Официальные оппоненты:

Рывкин Аркадий Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ИПО государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ахмадеева Эльза Набиахметовна, доктор медицинских наук, профессор, член Российской академии естествознания, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 201_ г. в 1_.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; <http://www.samsmu.ru/science/referats/2015/>).

Автореферат разослан «__» _____ 201_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования. Рахит до настоящего времени остается актуальной проблемой педиатрии и продолжает занимать значительное место в структуре заболеваемости детей раннего возраста. Его частота в различных регионах страны колеблется от 35 до 80,6% (Радченко Л.Г., 1993; Рывкин А.И., 1996; Дерябина Г.П., 1999; Камардина Л.В., 2003; Баранов А.А., 2009). Эта ситуация требует особого внимания к проблеме рахита, оказывающего негативное влияние на реактивность организма, на течение и исход соматических заболеваний, особенно у детей первого года жизни (Студеникин В.М., 2000; Струков В.И., 2004; Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., 2008).

Формирования рахитического процесса определяется взаимодействием многих факторов, влияющих на баланс кальция и фосфора в организме ребенка (Демин В.Ф., 2004; Новиков П.В., 2007; Мальцев С.В., 2012). Одной из причин нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста является гипофункция щитовидной железы, гормоны которой участвуют в эндокринном обеспечении растущего организма, физиологической регуляции процессов роста и костного ремоделирования (Долгов В.В. с соавт., 2002; Масягина О.А., 2006; Дедов И.И. с соавт., 2008).

Несмотря на полученные новые данные о метаболизме витамина D, некоторые аспекты патогенеза рахита остаются до конца не изученными, а именно: вопросы взаимодействия гормонов щитовидной железы, метаболитов витамина D и кальцийрегулирующих гормонов (Хаятина Т.Л. и соавт., 1997; Новиков П.В., 2006; Петеркова В.А., 2009). С этих позиций представляется интересной роль транзиторной недостаточности щитовидной железы в патогенезе рахита.

По результатам клинко-эпидемиологических исследований, проведенных ЭНЦ РАМН в 2001-2003 гг., в России высока распространенность йодного дефицита в окружающей среде, в том числе дефицит йода был выявлен и в Пензенской области (Курмачева Н.А., 2003; Шарапова О.В. с соавт., 2004; Касаткина Э.П., 2005; Щеплягина Л.А., 2006; Кубалова С.В., 2007). Это является одним из негативных факторов, предрасполагающих к развитию транзиторного неонатального гипотиреоза и снижению гормональной активности щитовидной железы (G.Weber et al., 1998; Лафранчи С., 1999; Мельниченко Г.А., 1999; Delange F., 2001). Процесс становления транзиторного нарушения адаптации гипотиреоидно-тиреоидной системы новорожденных после рождения происходит постепенно к 2–3 месяцам жизни, но может затягиваться до года. Это требует особого контроля не только функционального состояния щитовидной железы, но и поддержания систем, регулирующих баланс кальция и фосфора в организме (Коваленко Д.И. с соавт., 2001; Шилкин В.В., 2009; Шабалов Н.П., 2009). Комплексный подход к коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей, изучение роли функциональной недостаточности щитовидной железы в патогенезе рахита может способствовать разработке новых более эффективных мер профилактики рахита.

Таким образом, актуальной задачей современной медицины является проведение научных клинических исследований по изучению клинко-биохимических проявлений рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом и разработка дифференцированного подхода к проведению специфической постнатальной профилактики рахита с учетом клинческих, биохимических, гормональных аспектов.

Цель исследования: изучение клинко-биохимических проявлений рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом для оптимизации методов его профилактики.

Задачи исследования:

1. Изучить клинческие особенности рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.
2. Исследовать фосфорно-кальциевый обмен при рахите у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом.
3. Изучить содержание кальцийрегулирующих гормонов: паратгормона, кальцитонина и 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови при рахите у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом.
4. На основании полученных данных разработать рекомендации по оптимизации специфической профилактики рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом.

Научная новизна

Выявлены клинко-биохимические особенности рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Показана высокая частота острого пролонгированного течения рахита с длительными симптомами остеомалации костной ткани, ассоциированными с остеонной гиперплазией во втором полугодии и более выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Исследованы особенности взаимодействия гипотиреоидно-тиреоидной и кальцийрегулирующих систем у доношенных детей с рахитом и транзиторным неонатальным

гипотиреозом. Установлена зависимость содержания кальцийрегулирующих гормонов: ПТГ, КТ и 25(ОН)D₃ в сыворотке крови от транзиторного снижения функции щитовидной железы. На основании оценки межгормонального взаимодействия гипофизарно-тиреоидной и кальцийрегулирующих систем разработан способ прогнозирования риска развития рахита и его ранней диагностики на доклиническом этапе у доношенных детей с функциональной недостаточностью щитовидной железы.

Впервые в Пензенской области у доношенных детей первого года жизни проведено изучение содержания 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови. Выявлено статистически значимое снижение уровня 25(ОН)D₃ у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, приводящее к недостаточности витамина D в организме и развитию рахита. Определены региональные нормативы 25(ОН)D₃ у доношенных детей первого года жизни.

Установлена роль функциональной недостаточности щитовидной железы в развитие нарушений фосфорно-кальциевого обмена при рахите. Обоснована целесообразность дифференцированного подхода к профилактике рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Показано, что дополнительное назначение витамина D, цитрата кальция, препарата йода кормящим матерям и витамина D детям с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, снижает заболеваемость рахитом.

Практическая значимость работы

Определение гормонального статуса у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом позволяет в амбулаторно-поликлинических условиях и на этапе стационара улучшить раннюю диагностику и провести своевременную коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Установленные дополнительные факторы риска нарушения минерального обмена при рахите, заключающиеся в повышении концентрации паратгормона, снижении кальцитонина и 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови, позволяют прогнозировать риск развития рахита и его доклиническую диагностику у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

Полученные данные об изменении костно-минерального обмена позволяют дифференцированно подходить к проведению специфической постнатальной профилактики рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Использование комплекса остеотиреопротекторов: витамина D, цитрата кальция, препарата йода у кормящих матерей в группе детей с транзиторным снижением функции щитовидной железы, позволяет провести коррекцию нарушений в кальцийрегулирующей системе и добиться снижения заболеваемости рахитом. Врачам педиатрам и организаторам здравоохранения предложены рекомендации по оптимизации специфической постнатальной профилактики рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Транзиторный неонатальный гипотиреоз у новорожденных детей повышает заболеваемость рахитом, отягощает его течение и является дополнительным фактором риска формирования более выраженных костных и неврологических признаков рахита.
2. Транзиторное снижение функции щитовидной железы способствует нарушению фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни.
3. Транзиторное снижение функции щитовидной железы приводит к дисбалансу кальцийрегулирующих гормонов: повышению концентрации паратиреоидного гормона, снижению содержания кальцитонина и 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови у детей первого года жизни.
4. Своевременная коррекция транзиторных нарушений щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни с дополнительным использованием витамина D, цитрата кальция, препарата йода у лактирующих матерей и витамина D у детей, уменьшает частоту и выраженность клинических признаков рахита, способствует нормализации фосфорно-кальциевого обмена и кальцийрегулирующих гормонов, снижает заболеваемость рахитом у детей.

Связь задач исследования с планом научных работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: «Коррекция нарушений костно-минерального обмена у детей и подростков» (№ государственной регистрации 01201154176) на кафедре педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор В.И. Струков), на базе ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им Н.Ф. Филатова» (главный врач – к.м.н. М.С. Баженов). Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава (протокол №49 от 17.02.2010).

Апробация работы и публикации. Результаты исследования были представлены на II общероссийской научно-практической конференции «Акушерство, гинекология и перинатология на

современном этапе развития здравоохранения» (г. Заречный Пензенской области, 2011), XV, XVI, XVII межрегиональных научно-практических конференциях ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (г. Пенза, 2011, 2012, 2014), VIII, IX, X научно-практических конференциях с международным участием «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных» (г. Пенза, 2012, 2013, 2014), научно-образовательном семинаре «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Саранск, 2012г), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Кузнецк, 2014). Основное содержание диссертации опубликовано в 22 научных работах, из них 3 статьи в журналах Перечня ВАК МО и науки.

Внедрение в практику. Результаты проведенных исследований нашли отражение в заявке на изобретение (патент) № 2014100490 от 09.01.2014 г «Способ прогнозирования риска развития рахита и его ранней диагностики на доклиническом этапе у детей первых месяцев жизни с функциональной недостаточностью щитовидной железы» и рационализаторском предложении «Плотномер для диагностики плотности костной ткани черепа у детей при рахите» № 59 от 09.01.2013г., выданное БРИЗом ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Методики, предложенные в изобретении и рацпредложении, внедрены в практику работы отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 и педиатрического кабинета катмнеза ГБУЗ ПОДКБ им Н.Ф. Филатова, педиатрического кабинета ООО «Медицина для Вас +» и ООО «Лабораторная диагностика» г. Пензы. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, в которых представлены: обзор литературы, материалы и методы исследования, материалы собственных исследований и обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 38 таблицами, 15 рисунками. Список литературы содержит 223 наименования, из них 87 зарубежных.

Личный вклад соискателя заключается в организации и выполнении этапов проводимого исследования: сборе и обработке первичного материала, проведении клинического обследования, наблюдения за пациентами. Соискатель лично проводила выкопировку данных из историй болезни, амбулаторных карт, занималась анализом медицинской документации. Автором была сформирована компьютерная база данных, проведена статистическая обработка материала с последующим анализом, интерпретацией и внедрением в практику результатов работы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. Исследования проведены с 2009 по 2013 гг. на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 и педиатрического кабинета катмнеза ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова» (главный врач – к.м.н. М.С. Баженов). Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава (протокол №49 от 17.02.2010).

Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного открытого клинического рандомизированного в подгруппах исследования. Обследовано 167 доношенных детей, поступивших на второй этап выхаживания из родильных домов и детских поликлиник города.

Критерии включения в программу исследования составили доношенные новорожденные (срок гестации от 37 до 42 недель, вес $\geq 2500,0$, рост ≥ 45 см), находящиеся на естественном вскармливании: дети с транзиторным неонатальным гипотиреозом (ТНГ), подтвержденным результатами неонатального скрининга и лабораторным исследованием сыворотки крови на содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов, дети без нарушения функции щитовидной железы, подтвержденной лабораторным исследованием сыворотки крови на содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов, информированное согласие родителей пациентов на исследование.

Критерия исключения составили дети, находящиеся на искусственном вскармливании, с врожденными пороками развития органов и систем, с ВУИ, больные с гемолитической, механической желтухой, гепатитами, с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС II-III ст., с заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы, внутриутробной гипотрофией, недоношенные дети (родившиеся ранее 37 недели беременности, весом ≤ 2500 г, ростом ≤ 45 см), нежелание участвовать в исследовании. Это позволило сформировать однородные группы, сравниваемые между собой и отличные по изучаемому признаку. Отобранные 167 пар «мать и дитя» были выделены в три группы.

Основную группу составили 66 детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Критерием включения в основную группу являлось наличие транзиторного неонатального

гипотиреоза, выявленного по результатам неонатального скрининга (при проведении массового обследования новорожденных на наследственные заболевания согласно приказу №185 от 2006 года) и лабораторном исследовании сыворотки крови на содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов. Критериями исключения из основной группы являлись: отсутствие у новорожденных детей транзиторного неонатального гипотиреоза, наличие у матерей заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая болезни костной системы генетической природы), ревматических, эндокринных болезней и тяжелой соматической патологии.

В группу сравнения включены 68 новорожденных без нарушения функции щитовидной железы. Критерием включения в группу сравнения являлось отсутствие у новорожденных детей транзиторного неонатального гипотиреоза, подтвержденное лабораторным исследованием крови. Критериями исключения из группы сравнения являлись: наличие транзиторного неонатального гипотиреоза у детей и наличие у матерей заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая болезни костной системы генетической природы), тяжелой соматической патологии, ревматических, эндокринных заболеваний. В данных группах изучали клинико-биохимические особенности рахита в зависимости от функциональной недостаточности щитовидной железы.

В качестве контроля использовались клинико-лабораторные данные, полученные при обследовании и ретроспективном аналитическом исследовании 33 практически здоровых детей. Критериями включения в контрольную группу являлись: отсутствие у новорожденных детей транзиторного неонатального гипотиреоза, подтвержденное лабораторным исследованием крови; нормальное содержание витамина D в сыворотке крови (уровень 25(OH)D₃ 30 – 70 нг/мл), отсутствие видимых признаков рахита. Критериями исключения из группы контроля являлись: наличие транзиторного неонатального гипотиреоза, недостаточности витамина D (содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови ниже 30 нг/мл), клинических выраженных признаков рахита у детей и наличие у матерей заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая болезни костной системы генетической природы), тяжелой соматической патологии, ревматических, эндокринных заболеваний.

Контингент детей в сравниваемых группах был сопоставим по гестационному возрасту, массе и длине тела, состоянию после рождения, течению неонатального периода, сопутствующей патологии. Все дети, включенные в исследование, находились на естественном вскармливании в течение первых 4-6 месяцев жизни. Наблюдались с момента поступления в стационар и после выписки в поликлинических условиях с проведением комплексной сравнительной оценки состояния здоровья в 1, 3, 6, 9, 12 месяцев жизни.

Специфическая постнатальная профилактика рахита в группах осуществлялась согласно действующим рекомендациям МЗ СССР (1990). Витамин D назначался в дозе 500 МЕ в сутки ежедневно с 3-4 недельного возраста, сезонно (с сентября по май). Дети основной группы (с ТНГ), находящиеся на естественном вскармливании, с целью изучения и разработки способов рациональной специфической профилактики рахита методом последовательной рандомизации пациентов, поступающих в течение коротких промежутков времени, были выделены в равноценные сравниваемые подгруппы А, В, С.

А подгруппа - 20 детей и их матерей, где дети получали специфическую профилактику рахита водным раствором витамина D₃ (Аквдетрим) в дозе 500 МЕ ежедневно, с 3-4-х недельного возраста (MEDANA PHARMA, S.A. (Польша), регистрационное удостоверение П №014088/01 от 06.10.2008).

В подгруппа – 22 пары «мать – дитя», где дети также с 3-4-х недель жизни получали витамин D₃ в дозе 500 МЕ ежедневно. Матери дополнительно на период лактации по рекомендации эндокринолога принимали тиреопротектор (Йодомарин) 200 мкг в сутки (BERLIN-CHEMIE/MENARINI PHARMA, GmbH (Германия), регистрационное удостоверение П №013943/01 от 07.09.2007).

С подгруппа – 24 пары «мать – ребенок», где дети, находящиеся на естественном вскармливании, с 3-4-х недель жизни получали витамин D₃ (Аквдетрим) по 500 МЕ/сут. и дополнительно витамин D 400-500 МЕ/сут. получали матери в течение первых 3-х месяцев в комплексе с цитратом кальция 1000 мг/сут. в составе остеопротектора Кальцецин Адванс (SAGMEL, Inc. (США), регистрационное удостоверение П №015747/01 от 26.05.2009) и препаратом йода (Йодомарин 200 мкг/сут.). По окончании приема препаратов матерью дети получали витамин D 1000 МЕ/сутки.

Обследование детей включало изучение пренатального анамнеза, состояния здоровья новорожденного, течение адаптационного периода, оценку физического развития, степени выраженности клинических проявлений рахита со стороны костно-мышечной и нервной систем в эпикризные сроки, консультации врачей узких специальностей (невролога, эндокринолога, окулиста, хирурга), проведение лабораторных и инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, головного мозга, щитовидной железы, при необходимости рентгенография костной системы у детей). На каждого ребенка заполнялась разработанная нами карта наблюдения.

Диагностика и лечение рахита осуществлялись согласно методическим рекомендациям МЗ СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» (Москва, 1990), общепринятой классификации С.О. Дулицкого с соавторами (1947), утвержденной на VI Всероссийском съезде детских врачей и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). При развитии рахита назначались лечебные дозы витамина D, которые в 4-10 раз превышали профилактические (согласно рекомендациям МЗ (1990): от 2500 до 5000 МЕ в сутки). Лечение начинали с 2000 МЕ с постепенным увеличением дозы до индивидуальной лечебной, которая применялась в течение 30-45 дней. При рахите I степени витамин D назначался в дозе 1500-2000 МЕ/сутки (курсовая доза: 150000-200000), при II степени – 2500-3000 МЕ/сутки (курсовая доза: 250000-300000). Но при остром течении и D-дефиците, лечебную дозу повышали от 3000 до 5000 МЕ, на курс не менее 300000 МЕ (суточная доза зависела от длительности лечебного курса, например: $300000:60\text{дн.} = 5000\text{ МЕ}$). При подостром течении рахита лечебные дозы витамина D уменьшались в 2 раза: 1500-2500 МЕ в сутки и назначались длительно в течение 2-3-х месяцев (на курс 150000-250000 МЕ). При достижении терапевтического эффекта лечебную дозу заменяли профилактической от 500 до 1000 МЕ.

Особое внимание уделялось состоянию костной системы у детей, выявлению признаков нарушения процессов окостенения (податливость костей черепа и размягчение краев большого родничка). С целью объективной оценки плотности костной ткани черепа использовался костный плотномер (конструкция кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, удостоверение на рационализаторское предложение № 59 от 09.01.2013г.), позволяющий измерить податливость костей черепа в области большого родничка дозированным механическим воздействием, в конкретных физических величинах. Величина прогиба у здоровых детей составляет 0,2-0,3 мм, при рахите в зависимости от периода и течения – 0,55-1 мм.

Лабораторные исследования проводили в клинической лаборатории ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова (зав. лабораторией Филиппова О.В.) и ООО «Лабораторная диагностика» (главный врач Федорова О.Н.) г. Пензы. Исследование уровней общего кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови проводили на автоматизированном биохимическом анализаторе «Олимпус АУ-400» с использованием реагента фирмы «Олимпус». Содержание ионизированного кальция определяли методом ионселективных электродов на автоматическом анализаторе Olympus AU640. Исследование концентрации паратгормона, кальцитонина в сыворотке крови выполнялись на анализаторах закрытого типа Immulite 2000i американского производителя DPC методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции с использованием тест - наборов той же фирмы. Измерение уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа для количественного определения (AKSHITECT-25OHvitaminD с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex) с применением стандартных наборов реагентов той же фирмы. В качестве стандарта исследуемых лабораторных показателей взяты референтные значения данных стандартных наборов, но при этом учтены возрастные нормативы, приведенные в отечественной и зарубежной литературе.

При диагностике функциональной недостаточности щитовидной железы использовалась классификация Н.П. Шабалова (2009), с учетом этиологии транзиторного неонатального гипотиреоза. Неонатальный скрининг проводили с помощью набора DELFIA Neonatal hTSH kit методом флюоресцентного иммунного анализа с разрешением по времени. Транзиторный неонатальный гипотиреоз устанавливался при повышении концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в капиллярной крови выше 9 мкЕд/мл с последующим снижением уровня ТТГ при повторном тестировании согласно приказа №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (Москва, 2006). Определение тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови осуществляли иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора «Алкор-Био» на аппарате «Viktor». Полученные результаты оценивались согласно возрастным, референтным значениям стандартных наборов. Тиреоидная недостаточность устанавливалась на основании повышения уровня ТТГ (выше верхней границы референтного диапазона 3,4 мкМЕ/мл) и / или снижении концентрации св.Т4 (ниже нижней границы референтного диапазона 10 пмоль/мл). Все дети с выявленными лабораторными изменениями гормонального статуса консультированы детским эндокринологом.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета прикладных программ статистического анализа SPSS 17, STATISTIKA 6. Проверка на нормальность распределения количественных величин по выборке осуществлялась с помощью критериев Shapiro-Wilk (для малых выборок $n < 50$) и Kolmogorov-Smirnov (для $n > 50$). Количественные переменные выражали в виде среднеарифметической величины (M) и ее стандартной ошибки (m), стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и квартилей [P25%; P75%]. Сравнение средних значений при нормальном распределении проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа

ANOVA с использованием t критерия Стьюдента (Independent Samples T-test) для независимых непарных выборок и поправки Бонферрони (Bonferroni) с установлением более высокого уровня значимости ($p < 0,017$). При отсутствии нормального распределения применяли критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test), а апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney test) с расчетом нового критического уровня значимости ($p < 0,017$). В качестве критерия статистической зависимости между изучаемыми параметрами использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Оценку долей (частот) проводили по методу Уилсона (он-лайн калькулятор портала Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation <http://faculty.vassar.edu/lowty/prop1.html>) с определением относительной частоты (P), ее стандартной ошибки (S) и 95% доверительного интервала (ДИ) и расчетом показателей хи-квадрат (χ^2) с определением их достоверности ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В задачу исследования входило изучить клинические особенности рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.

При изучении неврологической симптоматики рахита у детей было выявлено преобладание вегето-висцеральных, трофических нарушений, гипотонического синдрома, сниженной нервно-рефлекторной возбудимости и нарушения моторно-статических функций в группе детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом (рис.1). При сравнении частоты развития неврологических признаков рахита у детей в группах установлено, что транзиторная недостаточность щитовидной железы увеличивала частоту данных симптомов в основной группе в среднем в 1,9 раза (на $20,25 \pm 6\%$ случаев).

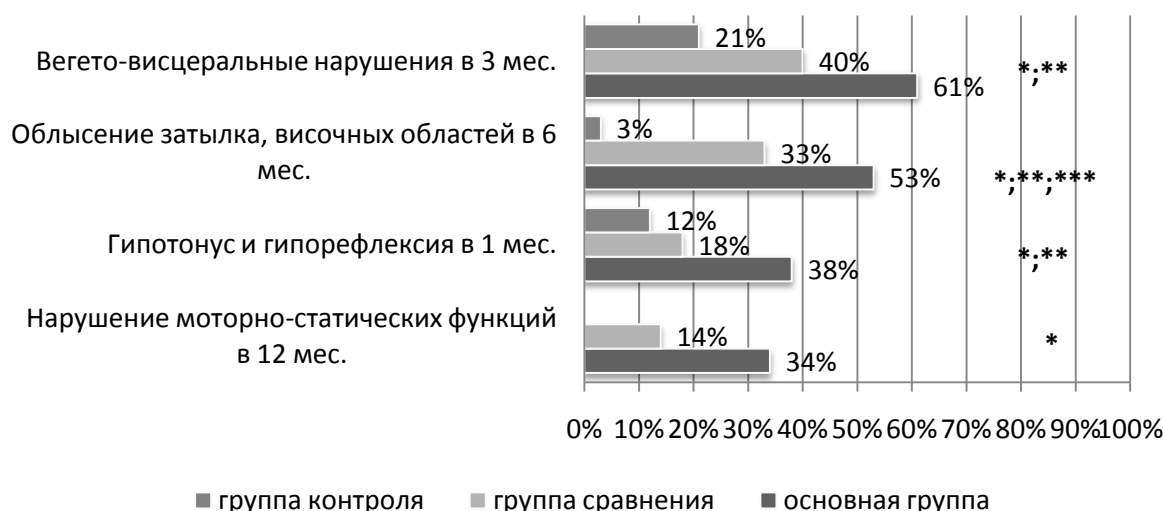


Рис.1. Частота неврологических признаков рахита у детей

Примечание: значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * - основной группы и группы сравнения; ** - основной и КГ; *** - группы сравнения и КГ

Снижение аппетита, симптомы вегето-висцеральных нарушений у детей основной группы выявлялись с месячного возраста, нарастали в течение первого полугодия, имели статистически значимые различия на третьем месяце жизни с группой сравнения (без нарушения функции щитовидной железы): 40 ($61 \pm 6\%$) против 27 ($40 \pm 6\%$) случаев, ($p < 0,02$) и группой контроля: 7 ($21 \pm 7\%$) случаев, ($p < 0,001$). Встречаемость данных признаков была выше в 1,52 раза у детей с ТНГ.

Облысение затылка и височных областей нарастало к трем месяцам жизни и значимо чаще определялось у шестимесячных детей с нарушением функции щитовидной железы: 32 ($53 \pm 6\%$) случаев против 20 ($33 \pm 6\%$) детей группы сравнения ($p < 0,02$). В контрольной группе данные признаки отсутствовали. Частота трофических нарушений у детей с ТНГ превышала частоту в группе сравнения в 1,6 раза.

Симптомы мышечной гипотонии и пониженной нервно-рефлекторной возбудимости статистически значимо чаще (в 2,1 раза) выявлялись у месячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы ($38 \pm 6\%$ против $18 \pm 5\%$ группы сравнения, $p < 0,01$ и $12 \pm 6\%$ КГ,

$p<0,001$), нарастали в течение первого полугодия и продолжали диагностироваться вплоть до года в 15 ($31\pm 7\%$) случаев против 11 ($22\pm 6\%$) детей группы сравнения. В группе контроля данные признаки в год не наблюдались.

Нарушения моторно-статических функций носили затяжной характер и определялись с большой частотой (в 2,42 раза) у трети годовалых детей основной группы 17 ($34\pm 7\%$) против 7 ($14\pm 5\%$) группы сравнения ($p<0,015$). В контрольной группе нарушений моторно-статических функций не выявлено. Это объясняли влиянием имеющихся транзиторных нарушений гормонального статуса и нейроэндокринной регуляции при транзиторном неонатальном гипотиреозе на вегетативную и центральную нервную системы, что способствовало выраженности и длительности неврологических проявлений рахита у наблюдаемого контингента.

Таким образом, в результате проведенного исследования отмечена зависимость развития неврологической симптоматики рахита у детей первого года жизни от транзиторного снижения функции щитовидной железы.

При изучении костных проявлений рахита у доношенных детей первого года жизни с функциональной недостаточностью щитовидной железы было установлено, что у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, значимо чаще в 1,67 раза наблюдались симптомы остеомаляции костной ткани в виде уменьшения плотности плоских костей черепа и размягчения краев большого родничка (симптома Лепского).

Уменьшение плотности плоских костей черепа (рис.2) выявлялось у 27 ($41\pm 6\%$) месячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы против 15 ($21\pm 5\%$) случаев группы сравнения ($p<0,01$) и 2 ($6\pm 4\%$) контрольной группы ($p<0,001$), с последующим нарастанием данного признака к третьему месяцу жизни до 40 ($61\pm 6\%$) случаев в основной группе ($p<0,001$ к КГ и группе сравнения).

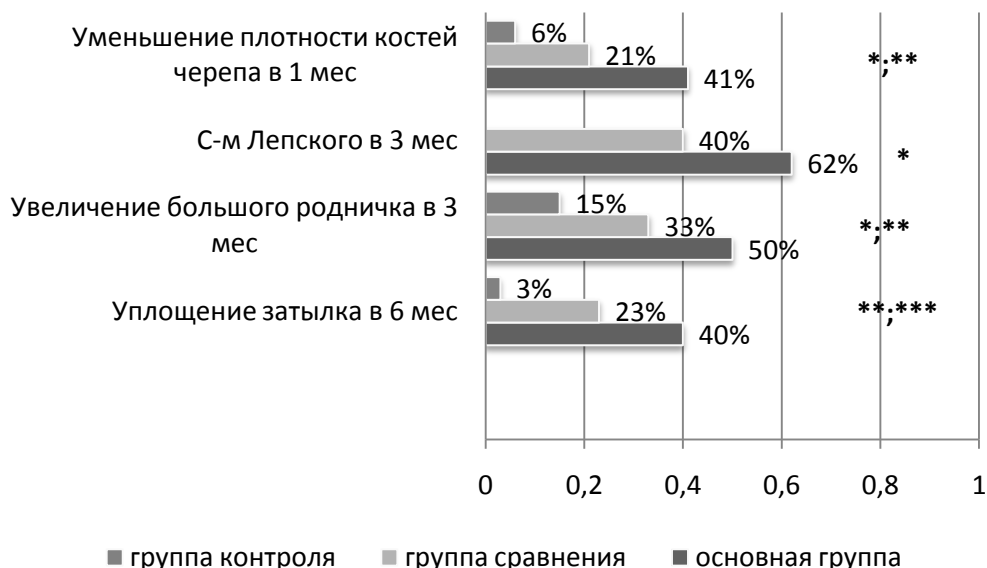


Рис. 2. Частота костных симптомов рахита у наблюдаемых детей в первом полугодии

Примечание: значимость различий ($p<0,05$) при сравнении показателей: * - основной группы и группы сравнения; ** - основной и КГ; *** - группы сравнения и КГ

Симптом Лепского отмечался с месячного возраста у 26 из 66 детей основной группы ($39\pm 6\%$) случаев против 14 ($20\pm 5\%$) группы сравнения ($p<0,05$), нарастая в течение первого полугодия и подтверждая остроту заболевания до 32 ($53\pm 6\%$) против 19 ($32\pm 6\%$) случаев ($p<0,01$) у детей без нарушения функции щитовидной железы. В контрольной группе данные признаки отсутствовали. Во втором полугодии темпы процессов остеомаляции снизились, но продолжали выявляться с преобладанием частоты случаев у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

Полученные результаты подтверждались данными объективной оценки плотности костей черепа в области большого родничка, полученными с помощью костного плотномера (рацпредложение №59 от 09.01.2013). У здоровых детей величина прогиба составляет 0,2-0,3 мм, при рахите в зависимости от периода и течения – 0,55-1 мм. У детей с рахитом основной группы отмечалось нарастающее увеличение податливости костей черепа, которое к шести месяцам составило: Ме – 0,71 [0,6; 0,80] в сравнении с Ме – 0,62 [0,58; 0,64], ($p<0,001$) группы сравнения и Ме – 0,33 [0,32; 0,35],

($p<0,001$) контрольной группы. На протяжении второго полугодия у детей с ТНГ отмечалась замедленная тенденция к повышению костной плотности, тогда как в группе сравнения наблюдалась отчетливая положительная динамика. К году величина прогиба костей черепа в области большого родничка в основной группе соответствовала: $Me - 0,60 [0,54; 0,65]$ и значимо отличалась от результатов группы сравнения: $Me - 0,54 [0,50; 0,55]$ и группы контроля: $Me - 0,28 [0,26; 0,30]$, ($p<0,001$).

К началу второго полугодия у 28 из 50 детей основной группы симптомы остеомалиции сочетались с гиперплазией костной ткани. Увеличение бугров черепа ($56\pm7\%$ против $36\pm6\%$; $p<0,05$ в 1,55 раза), формирование реберных четок ($40\pm7\%$ против $20\pm5\%$; $p<0,05$ в 2 раза), задержка сроков прорезывания зубов ($58\pm7\%$ против $36\pm6\%$; $p<0,01$ в 1,61 раза) значимо чаще регистрировались у девятимесечных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы против группы сравнения. При сравнении частоты развития костных признаков рахита в группах установлено, что транзиторное снижение функции щитовидной железы у детей основной группы увеличивала частоту костных проявлений рахита в среднем в 1,81 раза (на $20,42\pm6\%$ случаев).

К концу года, несмотря на уменьшение интенсивности костных признаков рахита, лобные, теменные бугры выявлялись у трети детей с нарушением функции щитовидной железы. В год зубная формула не соответствовала возрасту у 20 ($42\pm7\%$) детей основной группы против 12 ($24\pm6\%$) группы сравнения ($p<0,05$) и 4 ($14\pm7\%$) группы контроля ($p<0,001$). Частота костных признаков заболевания у детей в возрасте 1 года в наблюдаемых группах представлена на рис.3.



Рис 3. Частота костных признаков рахита у наблюдаемых детей в возрасте 1 года

Примечание: значимость различий ($p<0,05$) при сравнении показателей: * - основной группы и группы сравнения; ** - основной и КГ; *** - группы сравнения и КГ

Таким образом, отмечена зависимость динамики костных признаков рахита от транзиторного снижения функции щитовидной железы. Наши исследования показали, что транзиторная недостаточность тиреоидальных функций в постнатальном периоде является дополнительным фактором риска формирования более выраженных костных признаков рахита у доношенных детей первого года жизни.

При изучении клинических форм рахита было установлено, что, несмотря на проводимую специфическую профилактику витамином D, к шести месяцам жизни рахит развивался у 36 ($60\pm6\%$) детей группы сравнения и 49 ($81\pm6\%$) детей основной группы ($p<0,02$), что в 1,35 раза (на $21\pm6\%$ случаев) больше в группе с ТНГ.

У детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, отмечалась высокая частота острого течения рахита. В первые месяцы жизни признаки остроты процесса выявлялись в 26 ($39\pm6\%$) случаях против 14 ($20\pm5\%$) группы сравнения ($p<0,05$), продолжали нарастать в первом полугодии до 31 ($52\pm7\%$) в сравнении с 19 ($32\pm6\%$) случаев, ($p<0,05$ к группе сравнения) и характеризовались постепенным замедленным переходом в подострое течение во втором полугодии.

С трех месяцев жизни отмечался интенсивный рост заболеваемости рахитом (рис.4). Частота случаев разгара болезни в основной группе составила 20 ($31\pm6\%$) против 11 ($16\pm4\%$) группы сравнения ($p<0,05$) и нарастала к полугоду соответственно: до 32 ($53\pm6\%$) и 21 ($35\pm6\%$) случаев, ($p<0,05$), сохраняя активность во II полугодии. В связи с чем витамин D назначался в лечебных дозах (с учетом

степени тяжести, активности и характера течения). К концу первого года жизни период реконвалесценции отмечен у 25 (52±7%) детей основной группы и у 23 (46±7%) группы сравнения.

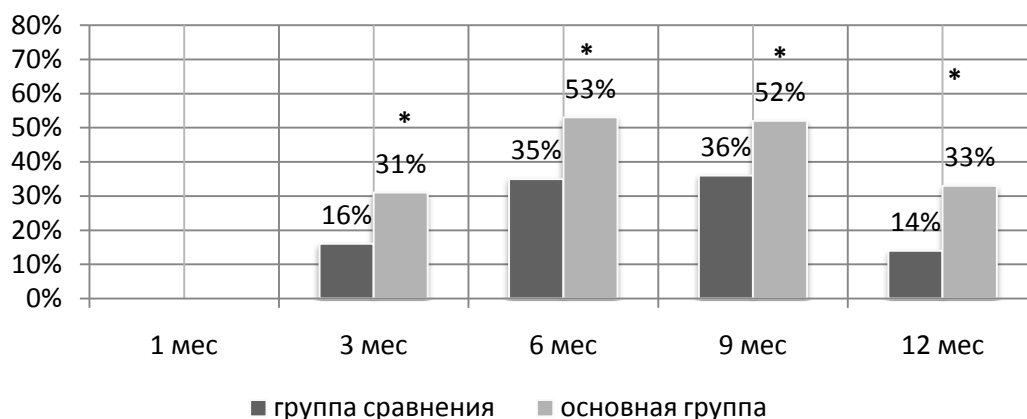


Рис. 4. Частота случаев разгара рахита у наблюдаемых детей

Примечание: *- $p < 0,05$ – при сравнении основной группы и группы сравнения

В I полугодии с большей частотой рахит легкой степени тяжести выявлялся у 41 (62±6%) трехмесячных детей основной группы против 28 (40±6%) случаев группы сравнения ($p < 0,01$). Наиболее выраженная тяжесть течения рахитического процесса определялась во втором полугодии, где со II степенью наблюдалось 25 (50±7%) девятимесячных детей основной группы против 21 (38±7%) детей группы сравнения соответственно ($p < 0,05$), что в 1,32 раза (на 12±7%) больше в группе с ТНГ. У детей без нарушений функции щитовидной железы (группы сравнения) рахит имел более благоприятное течение. В год отсутствие признаков заболевания было установлено у 20 (40±7%) детей, тогда как в основной группе этот показатель снижен до 7 (15±5%) ($p < 0,001$) (рис.5). В результате исследования установлена прямая зависимость развития клинических форм рахита от транзиторной недостаточности щитовидной железы.

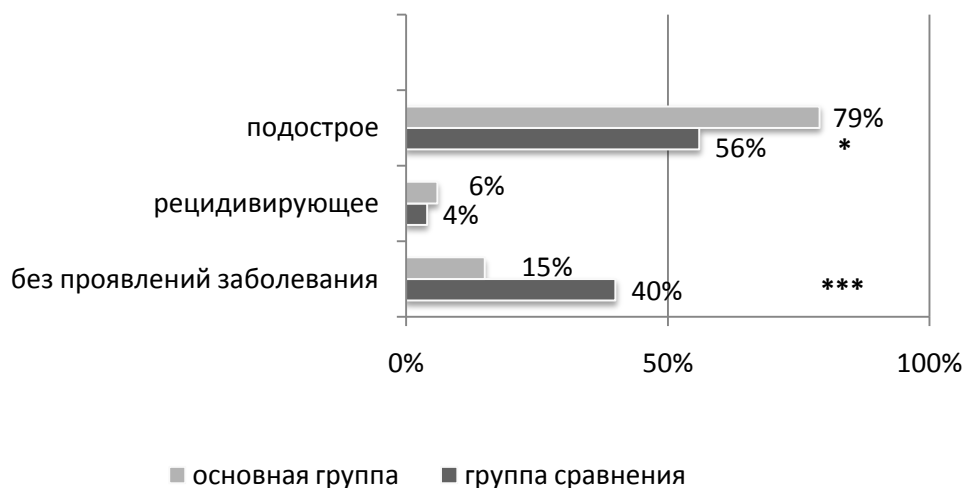


Рис. 5. Клиническое течение рахита в 1 год у наблюдаемых детей

Примечание: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – при сравнении основной группы и группы сравнения

Таким образом, полученные при изучении клинических признаков и форм рахита у детей фактические данные доказывают, что транзиторный неонатальный гипотиреоз у новорожденных детей повышает заболеваемость рахитом, отягощает его течение и является дополнительным фактором риска формирования более выраженных костных и неврологических признаков рахита.

В задачу исследования входило изучение влияния транзиторной недостаточности щитовидной железы на фосфорно-кальциевый обмен при рахите у доношенных детей первого года жизни. При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена было отмечено, что у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, рахит сопровождался более выраженным и затяжным биохимическим синдромом.

Сравнительный анализ показал снижение средних значений общего кальция сыворотки крови до $2,30 \pm 0,02$ ммоль/л, ионизированного кальция до $1,15 \pm 0,003$ ммоль/л у трехмесячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы против соответственно $2,42 \pm 0,01$ ммоль/л и $1,17 \pm 0,01$ ммоль/л в группе сравнения ($p=0,001$) и $2,59 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,21 \pm 0,003$ ммоль/л ($p<0,001$) в контрольной группе (табл.1, 2). У детей группы контроля средние значения кальция (общего, ионизированного), фосфора и щелочной фосфатазы сыворотки крови в течение всего периода наблюдения находились в пределах возрастных нормативных показателей.

Таблица 1

Динамика средних значений кальция общего (Са общ.) в сыворотке крови у детей первого года жизни в наблюдаемых группах, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		<i>p</i>		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
Са общ. (ммоль/л)	1 мес.	66	$2,40 \pm 0,01$	68	$2,37 \pm 0,01$	33	$2,51 \pm 0,02$	0,065	<0,001	<0,001
	3 мес.	66	$2,30 \pm 0,02$	68	$2,42 \pm 0,01$	33	$2,59 \pm 0,02$	<0,001	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	$2,34 \pm 0,02$	60	$2,40 \pm 0,01$	33	$2,58 \pm 0,02$	0,003	<0,001	<0,001
	9 мес.	50	$2,40 \pm 0,02$	55	$2,44 \pm 0,01$	30	$2,59 \pm 0,02$	0,052	<0,001	<0,001
	12мес.	48	$2,44 \pm 0,02$	50	$2,50 \pm 0,01$	28	$2,65 \pm 0,02$	0,007	<0,001	<0,001

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами.

Таблица 2

Динамика средних значений ионизированного кальция (Са ион.) в сыворотке крови у детей первого года жизни в наблюдаемых группах, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		<i>p</i>		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
Са ион. (ммоль/л)	1 мес.	66	$1,17 \pm 0,003$	68	$1,17 \pm 0,003$	33	$1,19 \pm 0,004$	0,632	<0,001	<0,001
	3 мес.	66	$1,15 \pm 0,003$	68	$1,17 \pm 0,010$	33	$1,21 \pm 0,003$	0,001	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	$1,17 \pm 0,010$	60	$1,18 \pm 0,010$	33	$1,20 \pm 0,003$	0,061	<0,001	0,031
	9 мес.	50	$1,20 \pm 0,004$	55	$1,20 \pm 0,004$	30	$1,21 \pm 0,003$	0,463	0,002	0,019
	12 мес.	48	$1,20 \pm 0,003$	50	$1,21 \pm 0,002$	28	$1,22 \pm 0,004$	0,929	0,015	0,015

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами.

К началу шестого месяца жизни тенденция к гипокальцемии наиболее выражено сохранялась в основной группе и имела затяжной характер, где средние показатели общего кальция в сыворотке крови составили $2,34 \pm 0,02$ ммоль/л ($p=0,003$ к группе сравнения, $p<0,001$ к группе контроля). Средний уровень ионизированного кальция в основной группе к концу первого полугодия оставался достоверно

ниже результатов контрольной группы ($p < 0,001$), в то время как при сравнении показателей группы сравнения и группы контроля значимых различий не выявлено ($p = 0,031$).

Средние показатели уровня неорганического фосфора в сыворотке крови у детей основной группы характеризовались более выраженной нарастающей тенденцией к гипофосфатемии на протяжении первого полугодия (табл.3).

Таблица 3

Возрастная динамика средних значений неорганического фосфора (Р) в сыворотке крови у детей первого года жизни в наблюдаемых группах, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		p		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
Р (ммоль/л)	1 мес.	66	1,73 $\pm 0,03$	68	1,91 $\pm 0,02$	33	2,09 $\pm 0,02$	<0,001	<0,001	0,001
	3 мес.	66	1,68 $\pm 0,03$	68	1,82 $\pm 0,02$	33	2,0 $\pm 0,01$	<0,001	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	1,89 $\pm 0,03$	60	2,04 $\pm 0,01$	33	2,13 $\pm 0,02$	<0,001	<0,001	<0,001
	9 мес.	50	2,02 $\pm 0,02$	55	2,12 $\pm 0,02$	30	2,30 $\pm 0,02$	<0,001	<0,001	<0,001
	12мес.	48	2,1 $\pm 0,02$	50	2,21 $\pm 0,02$	28	2,37 $\pm 0,03$	0,001	<0,001	<0,001

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами.

В трехмесячном возрасте: $1,68 \pm 0,03$ ммоль/л против $1,82 \pm 0,02$ ммоль/л группы сравнения ($p < 0,001$) и $2,0 \pm 0,01$ ммоль/л группы контроля ($p < 0,001$). К шести месяцам жизни в группе сравнения (у детей без нарушения функции щитовидной железы) наблюдалась более выраженная тенденция к повышению уровня фосфора по сравнению с основной группой ($2,04 \pm 0,01$ ммоль/л против $1,89 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,001$). На протяжении второго полугодия показатели кальция и фосфора у детей основной группы (с ТНГ) имели замедленные темпы нормализации и к году значимо отличались от средних значений групп контроля и сравнения ($p < 0,001$).

В течение первого полугодия у детей с рахитом активность щелочной фосфатазы динамически нарастала и превалировала в основной группе (табл.4).

Таблица 4

Возрастная динамика средних значений щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови у детей первого года жизни в наблюдаемых группах, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		p		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
ЩФ (ммоль/л)	1мес.	66	385,21 $\pm 7,53$	68	342,49 $\pm 7,05$	33	315,06 $\pm 8,50$	<0,001	<0,001	0,021
	3 мес.	66	529,93 $\pm 15,8$	68	453,59 $\pm 18,66$	33	333,04 $\pm 3,61$	0,002	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	520,4 $\pm 18,77$	60	432,14 $\pm 10,10$	33	243,43 $\pm 10,31$	<0,001	<0,001	<0,001
	9 мес.	50	411,9 $\pm 12,25$	55	328,34 $\pm 3,18$	30	250,29 $\pm 3,21$	<0,001	<0,001	<0,001
	12мес.	48	348,58 $\pm 15,24$	50	276,91 $\pm 2,14$	28	254,90 $\pm 3,61$	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами.

При сравнении средних значений в трехмесячном возрасте установлены значимые различия ($529,93 \pm 15,8$ ммоль/л против $453,59 \pm 18,66$ ммоль/л группы сравнения; $p = 0,002$), что подтверждало

активность и остроту протекающего рахитического процесса в данный период. К девяти месяцам средние показатели щелочной фосфатазы стали снижаться, но оставались значимо выше значений контрольной группы ($411,9 \pm 12,25$ ммоль/л против $250,29 \pm 3,21$ ммоль/л; $p < 0,001$).

Анализ полученных результатов показал, что выраженность и длительность фосфорно-кальциевых нарушений у доношенных детей при рахите зависели от транзиторной недостаточности щитовидной железы. Установлена обратная корреляция между содержанием ТТГ и уровнем общего кальция ($r = -0,54$, $p < 0,001$), ТТГ и уровнем ионизированного кальция ($r = -0,63$, $p < 0,001$), ТТГ и содержанием неорганического фосфора ($r = -0,43$, $p < 0,001$) в сыворотке крови.

Таким образом, отмечено, что транзиторное снижение функции щитовидной железы у детей способствует нарушению фосфорно-кальциевого обмена и развитию длительных метаболических нарушений в костной ткани, сопровождающихся нарушением отложения кальция в костный матрикс, отрицательным кальциевым балансом и потерей фосфатов, чем и объясняются замедленные темпы нормализации клинической картины у наблюдаемого нами контингента.

При изучении содержания кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови у детей с ТНГ выявлена зависимость изучаемого гормонального статуса от транзиторного снижения гормональной активности щитовидной железы. С месячного возраста у детей с ТНГ отмечалось статистически значимое повышение средних значений паратгормона в сыворотке крови ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл.5).

Таблица 5

Возрастная динамика средних значений паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови у детей первого года жизни в зависимости от транзиторной недостаточности щитовидной железы, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		p		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
ПТГ (пг/мл)	1 мес.	66	$30,02 \pm 0,37$	68	$28,16 \pm 0,41$	33	$23,06 \pm 0,63$	0,001	<0,001	<0,001
	3 мес.	66	$29,83 \pm 0,20$	68	$26,89 \pm 0,99$	33	$22,58 \pm 0,33$	0,005	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	$28,11 \pm 0,32$	60	$25,63 \pm 1,07$	33	$21,82 \pm 0,22$	0,03	<0,001	0,001
	9 мес.	50	$23,61 \pm 0,22$	55	$22,79 \pm 0,56$	30	$19,40 \pm 0,19$	0,175	<0,001	<0,001
	12 мес.	48	$19,69 \pm 0,19$	50	$18,20 \pm 0,69$	28	$16,91 \pm 0,20$	0,072	<0,001	0,057

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами

Статистически значимые различия средних показателей ПТГ в основной группе установлены и с группой сравнения на первом и на третьем месяце жизни ($p = 0,001$; $p = 0,005$ соответственно).

Во втором полугодии, несмотря на тенденцию к снижению, показатели паратгормона в основной группе оставались достоверно выше КГ ($p < 0,001$). Установлена прямая корреляция между уровнем ТТГ и ПТГ в сыворотке крови ($r = 0,69$, $p < 0,001$). Это может указывать на то, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у обследованного контингента сопровождается повышением концентрации паратгормона в сыворотке крови, и вследствие гиперпаратиреоза, вызывает резорбцию костной ткани с развитием остеомаляции, остеопении и в тоже время потерей неорганического фосфора, что приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и развитию рахита.

Средний уровень кальцитонина у детей на фоне транзиторной гипертиреотропинемии в течение всего периода наблюдения был значимо ниже показателей группы контроля и группы сравнения, имел замедленную тенденцию к повышению и в год соответствовал $11,90 \pm 0,16$ пг/мл против $13,97 \pm 0,26$ пг/мл группы сравнения и $14,80 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,001$) КГ (табл. 6). Установлена обратная корреляция между содержанием ТТГ и КТ в сыворотке крови ($r = -0,83$, $p < 0,001$). По нашему мнению транзиторная недостаточность щитовидной железы сопровождается низкой активностью С-клеток парафолликулярного аппарата и недостаточностью кальцитонина с ослаблением его биологических эффектов, что способствует замедлению темпов минерализации костной ткани и затяжному течению рахита у обследуемого контингента.

Таблица 6

Возрастная динамика средних значений кальцитонина (КТ) в сыворотке крови у детей первого года жизни в зависимости от транзиторной недостаточности щитовидной железы, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		p		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
КТ (пг/мл)	1 мес.	66	7,37 $\pm 0,14$	68	11,19 $\pm 0,26$	33	12,41 $\pm 0,33$	<0,001	<0,001	0,006
	3 мес.	66	8,22 $\pm 0,18$	68	11,60 $\pm 0,33$	33	13,69 $\pm 0,31$	<0,001	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	9,50 $\pm 0,25$	60	12,54 $\pm 0,30$	33	14,28 $\pm 0,23$	<0,001	<0,001	<0,001
	9 мес.	50	10,34 $\pm 0,21$	55	13,52 $\pm 0,25$	30	14,51 $\pm 0,24$	<0,001	<0,001	0,01
	12мес.	48	11,90 $\pm 0,16$	50	13,97 $\pm 0,26$	28	14,80 $\pm 0,22$	<0,001	<0,001	0,013

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами

В процессе проводимого исследования нами впервые в Пензенской области изучено содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови у доношенных детей первого года жизни. У практически здоровых детей контрольной группы данные показатели соответствовали возрастным референтным значениям стандартных лабораторных наборов для определения 25(OH)D₃: 30 – 70 нг/мл и не выходили за границы указанного диапазона. 95% доверительный интервал для средних значений 25(OH)D₃ у детей контрольной группы составил (ДИ: 48,9 – 66,5) и был взят в качестве нормативного показателя 25(OH)D₃ в нашем регионе.

На протяжении первого полугодия средний уровень 25(OH)D₃ у детей основной группы был значимо ниже показателей контрольной группы ($p < 0,001$) (табл.7).

Таблица 7

Возрастная динамика средних значений 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D₃) в сыворотке крови у детей первого года жизни в зависимости от транзиторной недостаточности щитовидной железы, $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		p		
возраст		n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	1-2	1-3	2-3
25(OH)D ₃ (нг/мл)	1 мес.	66	39,5 $\pm 1,01$	68	40,2 $\pm 0,31$	33	49,7 $\pm 0,44$	0,545	<0,001	<0,001
	3 мес.	66	30,8 $\pm 0,25$	68	39,7 $\pm 0,37$	33	53,0 $\pm 0,45$	<0,001	<0,001	<0,001
	6 мес.	60	33,5 $\pm 0,47$	60	35,7 $\pm 0,88$	33	61,9 $\pm 0,39$	0,029	<0,001	<0,001
	9 мес.	50	39,2 $\pm 0,55$	55	41,3 $\pm 0,39$	30	64,2 $\pm 0,35$	0,003	<0,001	<0,001
	12мес.	48	44,7 $\pm 0,30$	50	53,0 $\pm 0,30$	28	66,0 $\pm 0,30$	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: $M \pm m$ – среднее арифметическое и её стандартная ошибка, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами

К трехмесячному возрасту у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы отмечалось снижение средних концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови до $30,8 \pm 0,25$ нг/мл, которое имело статистически значимые различия с группой сравнения ($39,7 \pm 0,37$ нг/мл, $p < 0,001$). При этом содержание 25(OH)D₃ менее 30 нг/мл выявлялось в 1,67 раза чаще (26,9% случаев) у детей с ТНГ против группы сравнения. Пограничная недостаточность витамина D в основной группе была выявлена у 23 (34,8%) детей против 14 (20,6%) группы сравнения. Дефицит витамина D (ниже 20 нг/мл) у 21 (31,8%) детей с ТНГ против 13 (19,1%) детей группы сравнения.

Установлена обратная корреляция между содержанием ТТГ и 25(ОН)D₃ в сыворотке крови ($r=-0,55$, $p<0,001$). Это может свидетельствовать о том, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у детей основной группы сопровождалась снижением средних значений 25(ОН)D₃, усиливая витамин D-недостаточность в организме, и способствовала развитию рахита.

Таким образом, проведенные исследования показали, что транзиторное нарушение тиреоидальных функций у детей первого года жизни приводит к дисбалансу кальцийрегулирующих гормонов (повышению концентрации ПТГ, снижению содержания КТ) и снижению содержания 25(ОН)D₃ в сыворотке крови, усиливая витамин D-недостаточность в организме, что способствует нарушению минерального обмена у растущего организма.

Анализ полученных результатов позволяет, на основании оценки межгормонального взаимодействия кальцийрегулирующей и гипофизарно-тиреоидной систем у доношенных детей первого года жизни, прогнозировать риск развития рахита и проводить его доклиническую диагностику (рис. 6).

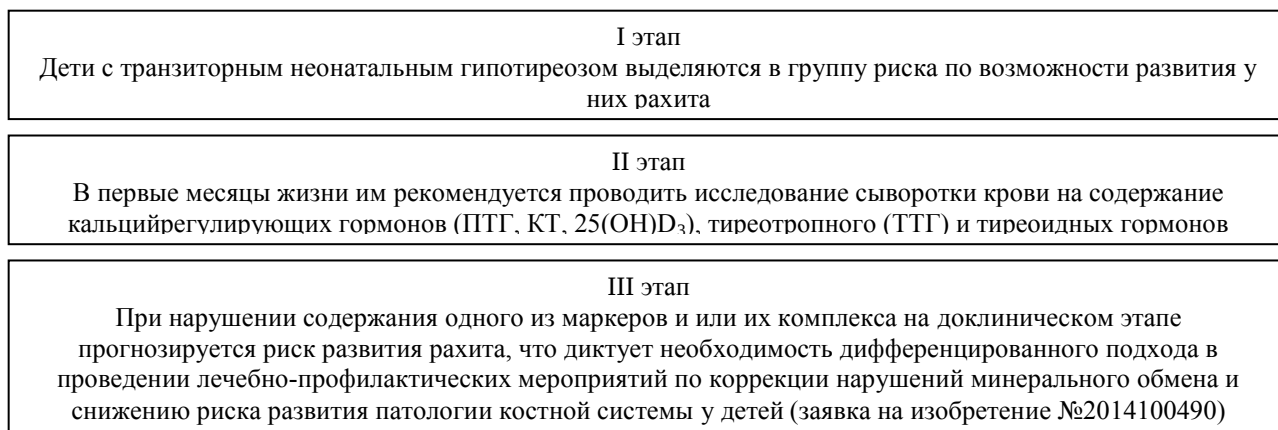


Рис. 6. Алгоритм прогнозирования риска развития рахита и его диагностики на доклиническом этапе

Выявленные клиничко-биохимические особенности рахита обосновали необходимость изучения и разработки рекомендаций по оптимизации специфической профилактики рахита у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Проводимые мероприятия носили комплексный характер, имели этиопатогенетический подход и учитывали особенности взаимодействия кальцийрегулирующей и гипофизарно-тиреоидной систем у доношенных детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом.

При оценке эффективности предложенных способов специфической профилактики рахита отмечено, что у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, несмотря на профилактический прием витамина D, полностью предотвратить развитие заболевания не удалось. Однако клиничко-биохимические проявления в сравниваемых подгруппах были различны. К 3 месяцам жизни развитие рахита отмечено у 17 (85±8%) случаев детей подгруппы А (где только дети получали витамина D 500 МЕ), что в 1,4 раза чаще 13 (59±11%) случаев подгруппы В (дети получали витамин D 500 МЕ и матери дополнительно получали Йодомарин 200 мкг/сут.) и в 1,84 раза чаще 11 (46±10%) подгруппы С (где витамин D 500 МЕ получали дети и дополнительно остеотиреопротекторы: D 400-500 МЕ, цитрат кальция 1000 мг, препарат йода 200 мкг в сутки принимали матери). Значимость различий установлена при сравнении подгрупп А и С ($p<0,001$).

При развитии рахита детям назначались лечебные дозы витамина D. При достижении терапевтического эффекта лечебную дозу заменяли профилактической от 500 до 1000 МЕ.

В подгруппе А (где только дети получали стартовую профилактическую дозу витамина D по 500 МЕ/сут.) выявлялась наибольшая частота изменений со стороны костной и нервной систем. К трем месяцам жизни отмечен рост частоты потливости до 14 (70±11%) случаев ($p<0,01$ к 11 (50±11%) подгруппы В - в 1,4 раза) и $p<0,001$ к 9 (38±10%) случаев подгруппы С - в 1,84 раза), усиление локальной аллопеции ($p<0,001$ при сравнении с подгруппой С), которая с наибольшей частотой (в 1,94 раза) определялась у 14 (74±10%) шестимесячных детей подгруппы А ($p<0,01$ к 8 (38±11%) подгруппы С), нарастание симптомов остеомалации (в 1,84 раза) в виде размягчения краев большого родничка, уменьшения плотности плоских костей черепа (у 17 (85±8%) в 3 мес., $p<0,001$ к 11 (46±10%) С), которые во втором полугодии, у части детей, сочетались с гиперплазией костной ткани: усилением роста черепных бугров (в 2 раза) у 12 (80±11%) в 9 мес., $p<0,01$ к 7 (39±12%) С, формированием реберных четок (в 1,95 раза) у 12 (80±11%) в 9 мес., $p<0,01$ к 7 (41±12%) В и $p<0,001$ к 3 (17±9%) С).

В подгруппе В (где дети получали витамин D по 500 МЕ в сутки, а кормящие матери дополнительно препарат йода с целью тиреопротекции 200 мкг/сут.) частота клинических симптомов рахита была менее выражена при сравнении с подгруппой А. Установлены значимые различия в возрасте 6 и 9 месяцев жизни по частоте встречаемости симптома Лепского, увеличения размеров большого родничка, уплощения затылка, расширения нижней апертуры грудной клетки, формирования реберных четок по сравнению с подгруппой А ($p < 0,01$).

В подгруппе С (где витамин D 500 МЕ получали дети и дополнительно витамин D 400-500 МЕ, цитрат кальция 1000 мг и Йодомарин 200 мкг в сутки в течение 3-х месяцев получали лактирующие матери) профилактика рахита оказалась более эффективной, чем в подгруппах А и В. При сравнении частоты развития клинических признаков рахита отмечено, что у детей подгруппы С при сравнении с подгруппой А неврологическая симптоматика наблюдалась реже в 1,67 раза ($34 \pm 11\%$ случаев), костная – в 1,94 раза ($39 \pm 11\%$ случаев).

Полученные результаты подтверждались при проведении объективной оценки плотности костной ткани черепа с помощью костного плотномера. у детей подгруппы А отмечено статистически значимое нарастающее увеличение податливости костей черепа в области большого родничка в течение первого полугодия, которое имело замедленные темпы нормализации и к году составило: $Me - 0,70 [0,64; 0,79]$, ($p < 0,001$ к подгруппам В и С). Напротив, в подгруппах (где лактирующие матери получали дополнительно тирео и остеопротекторы) выявлена устойчивая тенденция к повышению плотности костной ткани черепа, с превалированием в подгруппе С ($Me - 0,53 [0,50; 0,55]$; $p = 0,003$ при сравнении с $Me - 0,61 [0,57; 0,65]$ подгруппы В).

В подгруппе А преобладало острое течение рахита (у 14 из 19 ($74 \pm 10\%$) шестимесячных детей против 11 ($55 \pm 11\%$) случаев подгруппы В ($p > 0,05$) и 6 ($29 \pm 10\%$) случаев подгруппы С ($p < 0,001$) с замедленным постепенным переходом в подострое течение во втором полугодии жизни. Превалировала II степень тяжести заболевания (у 17 ($89 \pm 5\%$) шестимесячных детей, $p < 0,01$ к 10 ($50 \pm 11\%$) случаев подгруппы В и 2 ($10 \pm 9\%$), $p < 0,001$ к подгруппе С). Частота случаев разгара болезни в 6 мес. составила 15 ($79 \pm 9\%$) против 11 ($55 \pm 11\%$) подгруппы В ($p > 0,05$) и 6 ($29 \pm 10\%$) случаев подгруппы С ($p < 0,001$). У 2 из 14 детей ($14 \pm 10\%$) подгруппы А отмечалось рецидивирующее течение рахита. В подгруппе В рахит имел более благоприятное течение, с меньшей частотой выявлялась вторая степень тяжести заболевания. В год у 9 из 16 детей в ($56 \pm 13\%$) случаях отмечался период реконвалесценции.

В подгруппе С превалировала легкая степень тяжести (у 8 ($38 \pm 11\%$) в 6 мес., $p < 0,01$ к подгруппам А и В). Установлено отсутствие клинических признаков рахита у 11 из 21 ($52,4\%$) шестимесячных детей, отсутствие активности процесса во втором полугодии и снижение заболеваемости рахитом в 1,63 раза ($39 \pm 12\%$ случаев) по сравнению с подгруппой А. В год у детей подгруппы С отмечался высокий процент периода реконвалесценции: у 11 ($61 \pm 12\%$) из 18 детей в сравнении с 5 ($36 \pm 13\%$) из 14 детей подгруппы А, $p < 0,05$.

Таким образом, показано, что своевременная коррекция транзиторных нарушений щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни с дополнительным использованием витамина D, цитрата кальция, препарата йода у лактирующих матерей и витамина D у детей, снижает частоту и тяжесть заболеваемости рахитом у детей с ТНГ.

При изучении биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена выявлена зависимость динамики содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы от способа полученной специфической профилактики рахита.

У детей подгруппы А (где только дети получали стартовую дозу витамина D 500 МЕ) отмечено статистически значимое ($p < 0,017$) нарастающее снижение средних значений уровня общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора и повышение уровня активности щелочной фосфатазы по сравнению с подгруппой С (табл. 8). Так, несмотря на проводимую специфическую профилактику, в подгруппе А, к трехмесячному возрасту концентрации общего и ионизированного кальция снижались и к концу первого полугодия составили $2,23 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,13 \pm 0,005$ ммоль/л соответственно: ($p < 0,001$ к подгруппе С). Гипофосфатемия выявлялась во всех сравниваемых подгруппах, но превалировала у трехмесячных детей подгруппы А: $1,58 \pm 0,05$ ммоль/л против $1,76 \pm 0,04$ ммоль/л подгруппы С ($p = 0,004$) и $1,69 \pm 0,04$ ммоль/л подгруппы В ($p = 0,084$). Значимое повышение средних значений щелочной фосфатазы в сыворотке крови установлено у шестимесячных детей подгрупп А: $590,71 \pm 39,49$ ммоль/л ($p < 0,001$ к $430,13 \pm 22,39$ ммоль/л подгруппе С) и при сравнении подгруппы В ($548,39 \pm 24,17$ ммоль/л) с подгруппой С ($p = 0,001$).

Таблица 8

Динамика содержания средних значений биохимических показателей сыворотки крови (Саобщ., Саион., Р, ЩФ) у детей подгрупп А, В, С в зависимости от вида полученной специфической профилактики, (М±m, ммоль/л)

Подгруппа А						Подгруппа В					Подгруппа С				
Возраст / n		Са общ.	Са ион.	Р	ЩФ	n	Са общ.	Са ион.	Р	ЩФ	n	Са общ.	Са ион.	Р	ЩФ
1мес	20	2,41 ±0,02	1,17 ±0,005	1,73 ±0,07	379,37 ±13,20	22	2,39 ±0,03	1,17 ±0,004	1,73 ±0,07	398,32 ±12,65	24	2,4 ±0,02	1,17 ±0,004	1,74 ±0,05	378,07 ±13,27
3мес	20	2,22 ±0,02	1,13 ±0,005	1,58 ±0,05	550,66 ±27,38	22	2,29 ±0,03	1,15 ±0,006	1,69 ±0,04	557,44 ±24,46	24	2,36 ±0,03 **	1,16 ±0,004 **	1,76 ±0,04 **	487,43 ±28,29
6мес	19	2,23 ±0,03	1,13 ±0,005	1,76 ±0,04	590,71 ±39,49	20	2,33 ±0,03	1,17 ±0,006 *	1,86 ±0,04	548,39 ±24,17	21	2,45 ±0,03 **,***	1,19 ±0,007 **,***	2,04 ±0,03 **,***	430,13 ±2,39 **,***
9мес	15	2,27 ±0,03	1,17 ±0,006	1,88 ±0,04	437,85 ±24,57	17	2,41 ±0,02 *	1,20 ±0,003 *	2,03 ±0,03 *	407,71 ±22,78	18	2,49 ±0,02 **,***	1,22 ±0,004 **,***	2,11 ±0,02 **	394,24 ±16,58
12мес	14	2,34 ±0,02	1,19 ±0,005	2,01 ±0,03	378,66 ±30,36	16	2,43 ±0,02 *	1,20 ±0,005 *	2,08 ±0,02	358,56 ±8,61	18	2,54 ±0,02 **,***	1,22 ±0,004 **,***	2,17± 0,02 **,***	316,32 ±28,02

Примечание. Значимость различий (p<0,017) при сравнении показателей: * - А и В подгрупп; ** - А и С подгрупп; *** - В и С подгрупп.

Во втором полугодии в подгруппе С (где кормящие матери вместе с детьми в течение 3-х месяцев дополнительно получали остеопротекторы и препарат йода, а дети в последующем витамин D 1000 ME) отмечалась более устойчивая тенденция к повышению средних концентраций кальция, фосфора и снижению активности щелочной фосфатазы ($p < 0,017$ к подгруппе В). Напротив, в подгруппе А биохимический синдром носил затяжной характер, имел более замедленные темпы нормализации и к году статистически значимо различался с показателями подгрупп С ($p < 0,001$) и В ($p = 0,009$).

Таким образом, показано, что дополнительное назначение кормящим матерям остеотиреопротекторов и витамина D детям, способствовало коррекции транзиторной недостаточности щитовидной железы, фосфорно-кальциевых нарушений, улучшению метаболических процессов в костной ткани и оказало более выраженный противорахитический эффект в подгруппе С.

При изучении динамики показателей кальцийрегулирующих гормонов у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы была выявлена зависимость изменения содержания паратгормона, кальцитонина, $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови от способа проводимой специфической профилактики рахита (табл. 9).

В подгруппе А (где только дети получали витамин D 500 ME) отмечено повышение средних значений ПТГ в течение первого полугодия до $30,05 \pm 0,45$ пг/мл, которое значимо отличалось от показателей подгруппы В ($p = 0,002$) и С ($p < 0,001$). Во втором полугодии, несмотря на тенденцию к снижению, средние показатели ПТГ у детей подгруппы А оставались достоверно выше показателей подгруппы С ($18,75 \pm 0,26$ пг/мл, $p < 0,001$) и В ($19,67 \pm 0,24$ пг/мл, $p = 0,006$). Значимые различия установлены при сравнении результатов ПТГ в подгруппах В и С ($p = 0,014$).

В течение всего периода наблюдения в подгруппе А превалировала тенденция к снижению содержания кальцитонина, которое в 6 месяцев составило $7,89 \pm 0,33$ пг/мл и значимо различалось с подгруппами В и С ($p < 0,001$). Напротив, к концу первого полугодия, в подгруппах В и С (на фоне дополнительного использования у матерей витамина D, цитрата кальция и препарата йода) средние значения КТ динамично нарастали соответственно до $9,64 \pm 0,32$ пг/мл и $10,83 \pm 0,35$ пг/мл ($p = 0,016$). В год средние показатели кальцитонина в подгруппе А ($10,96 \pm 0,20$ пг/мл) оставались значимо ниже средних значений подгруппы В ($11,14 \pm 0,20$ пг/мл; $p = 0,014$) и подгруппы С ($12,81 \pm 0,18$ пг/мл; $p < 0,001$). Также установлены значимые различия средних уровней КТ в подгруппах В и С ($p < 0,001$).

У детей подгруппы А (где только дети получали витамин D 500 ME) отмечено нарастающее снижение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови, которое в трехмесячном возрасте составило $29,2 \pm 0,33$ нг/мл, что указывало на недостаток витамина D, и продолжало оставаться низким к шести месяцам жизни ($29,3 \pm 0,36$ нг/мл, $p < 0,001$ к В и С).

Напротив, в подгруппах, где кормящие матери дополнительно принимали остеотиреопротекторы, отмечена тенденция к повышению уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$, с превалированием в подгруппе С (где витамин D получали дети и дополнительно витамин D получали матери в комплексе с цитратом кальция и препаратом йода) и соответствовала $37,4 \pm 0,33$ нг/мл, $p < 0,001$ к подгруппе В. К году у детей подгруппы С наблюдалось повышение средних концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ до $46,9 \pm 0,21$ нг/мл, которое значимо отличалось при сравнении с подгруппами А и В ($p < 0,001$).

Таким образом, показано, что своевременная коррекция транзиторных нарушений щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни с дополнительным использованием витамина D, цитрата кальция, препарата йода у лактирующих матерей и витамина D у детей способствует коррекции дисбаланса в кальцийрегулирующей системе и снижает заболеваемость рахитом.

Проведенные исследования показали, что комплексный подход к проблеме рахита с учетом этиопатогенетической структуры заболевания, особенностей взаимодействия кальцийрегулирующей и гипоталамико-гипофизарно-гипоталамической систем у доношенных детей с рахитом и транзиторным неонатальным гипотиреозом, позволяет оптимизировать профилактику рахита и сделать её более эффективной.

Таблица 9

Динамика содержания паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D₃) в сыворотке крови у детей в подгруппах А, В, С в зависимости от вида полученной специфической профилактики, М±m

Возраст	Подгруппа А				Подгруппа В				Подгруппа С			
	n	ПТГ (пг/мл)	КТ (пг/мл)	25(ОН)D ₃ (нг/мл)	n	ПТГ (пг/мл)	КТ (пг/мл)	25(ОН)D ₃ (нг/мл)	n	ПТГ (пг/мл)	КТ (пг/мл)	25(ОН)D ₃ (нг/мл)
		М±m	М±m	М±m		М±m	М±m	М±m		М±m	М±m	М±m
1мес.	20	29,91±0,84	7,4±0,31	39,6±1,98	22	30,32±0,55	7,25±0,23	39,3±1,53	24	29,94±0,54	7,44±0,23	39,6±1,81
3 мес.	20	30,47±0,36	7,53±0,27	29,2±0,33	22	29,93±0,34	8,25±0,36	30,3±0,32 *	24	29,21±0,29 **	8,77±0,28 **	32,7±0,22 **
6 мес.	19	30,05±0,45	7,89±0,33	29,3±0,36	20	27,98±0,44 *	9,64±0,32 *	33,3±0,21 *	21	26,47±0,47 **	10,83±0,35 **,***	37,4±0,33 **,***
9 мес.	15	25,01±0,38	9,00±0,33	34,2±0,40	17	23,73±0,23 *	10,34±0,22 *	39,4±0,22 *	18	22,33±0,25 **,***	11,44±0,28 **,***	43,2±0,34 **,***
12мес.	14	20,93±0,25	10,96± 0,20	42,6±0,37	16	19,67±0,24 *	11,71±0,20 *	44,0±0,20 *	18	18,75±0,26 **,***	12,81±0,18 **,***	46,9±0,21 **,***

Примечание. Значимость различий (p<0,017) при сравнении показателей: * - А и В подгрупп; ** - А и С подгрупп; *** - В и С подгрупп.

ВЫВОДЫ

1. Транзиторная недостаточность щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни является дополнительным фактором риска развития рахита. Рахит у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом характеризуется ранними сроками появления неврологических и костных признаков заболевания (с месячного возраста), высокой частотой острого, пролонгированного течения с симптомами остеомалации ($62 \pm 6\%$; $p < 0,01$ в 3 мес.), ассоциированными с гиперплазией костной ткани во втором полугодии жизни ($56 \pm 7\%$; $p < 0,05$ в 9 мес.), преобладанием вегето-висцеральных ($61 \pm 6\%$; $p < 0,02$ в 3 мес.) и трофических нарушений ($53 \pm 6\%$; $p < 0,02$ в 6 мес.), средней степени тяжести во втором полугодии ($50 \pm 7\%$; $p < 0,05$ в 9 мес.) и пиком заболеваемости у шестимесечных детей ($53 \pm 6\%$; $p < 0,05$).

2. Рахит у детей с транзиторным снижением функции щитовидной железы сопровождается более выраженными и затяжными нарушениями в фосфорно-кальциевом обмене, проявляющимися гипофосфатемией, умеренной гипокальциемией, повышением активности щелочной фосфатазы, что статистически значимо отличалось от результатов сравниваемых групп ($p = 0,001$). Выявлена обратная корреляция содержания ТТГ с уровнем общего кальция ($r = -0,54$, $p < 0,001$), ТТГ с уровнем ионизированного кальция ($r = -0,63$, $p < 0,001$), ТТГ с уровнем неорганического фосфора ($r = -0,43$, $p < 0,001$) в сыворотке крови у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

3. Транзиторная недостаточность щитовидной железы у детей первого года жизни сопровождается гормональным дисбалансом гипофизарно-тиреоидной и кальцийрегулирующих систем, проявляющимся повышением концентрации паратгормона, снижением содержания $25(\text{OH})\text{D}_3$ и кальцитонина в сыворотке крови. Установлена положительная корреляция между уровнем ТТГ и содержанием ПТГ ($r = 0,69$, $p < 0,001$), отрицательная корреляция между ТТГ и уровнем КТ ($r = -0,83$, $p < 0,001$), ТТГ и уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = -0,55$, $p < 0,001$). Дисбаланс кальцийрегулирующих гормонов (нарушение содержания одного из маркеров и/или их комплекса) у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом является достоверным доклиническим признаком раннего развития рахита.

4. Дополнительное использование остеотиреопротекторов (витамина D 400-500 МЕ, цитрата кальция 1000 мг, препарата йода 200 мкг в сутки) у лактирующих матерей в течение 3-х месяцев с одновременным назначением витамина D детям показало более выраженный противорахитический эффект и позволило снизить заболеваемость рахитом у детей подгруппы С в 1,63 раза ($39 \pm 12\%$ случаев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с транзиторным неонатальным гипотиреозом, выявленным при неонатальном скрининге, должны выделяться в группу риска по возможности развития у них рахита. Им рекомендуется проводить исследование сыворотки крови на содержание кальцийрегулирующих гормонов (паратгормона, кальцитонина, $25(\text{OH})\text{D}_3$) с целью ранней доклинической диагностики рахита и своевременной профилактики фосфорно-кальциевых нарушений.

2. При нарушении содержания одного из маркеров и/или их комплекса прогнозируется риск развития рахита с последующей коррекцией нарушений минерального обмена у детей (Заявка на изобретение №2014100490 от 09.01.2014.).

3. Дети с замедленным постепенным становлением тиреоидальных функций, дисбалансом показателей кальцийрегулирующих гормонов в амбулаторно-поликлинических условиях должны выделяться в диспансерные группы с целью дифференцированного и персонифицированного подхода в проведении лечебно-профилактических мероприятий по снижению риска развития рахита и патологии костной системы.

4. Для оптимизации методов специфической профилактики рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом рекомендовано наряду с назначением витамина D детям, дополнительное использование комплекса остеотиреопротекторов (витамина D 400-500 МЕ, цитрата кальция 1000 мг и препарата йода 200 мкг в сутки) у лактирующих матерей не менее трех месяцев.

Перспективные направления дальнейшей разработки темы

Изучение рахита у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы имеет перспективу дальнейшего развития. Важной задачей является продолжение изучения роли эндогенных факторов, влияющих на метаболизм витамина D в организме, их взаимосвязи с уровнем

кальцийрегулирующих гормонов при рахите ассоциированным с тиреоидальной дисфункцией, и разработка практических рекомендаций по применению патогенетически обоснованных современных методов терапии.

Актуальным остается вопрос определения эффективной лечебной дозы витамина D, позволяющей в короткие сроки ликвидировать дефицит витамина D в организме и оказать фармакологический эффект на все звенья нарушения обмена веществ. Одновременно с этим, применение такой дозы будет являться методом дифференциальной диагностики между витамин-D-дефицитным рахитом и наследственными рахитоподобными заболеваниями.

Перечисленные направления дальнейшей разработки темы являются актуальными задачами современной медицинской науки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни с транзиторными дисфункциями щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Актуальные вопросы современного практического здравоохранения. Материалы XVII Межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н. Бурденко. – Пенза, 2010. – С. 199-200.
2. Рахит у детей первого года жизни с функциональными нарушениями щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы IX Российского конгресса. – Москва, 2010. – С. 199-200.
3. Клинические особенности рахита и его профилактика у детей первого года жизни с дисфункцией щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко, М.Н. Гербель // Актуальные проблемы педиатрии. Материалы XV Конгресса педиатров России с международным участием. – Москва, 2011. – С. 536.
4. Максимова, М.Н. Особенности костных проявлений рахита у детей первого года жизни с дисфункцией щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области. Сб.материалов I Международной научно-практической конференции. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2012. – С. 595-598.
5. Профилактика рахита у детей первого года жизни на фоне дисфункции щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XV межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» - Пенза, 2011. - С. 149-150.
6. Клинические особенности метаболизма костной ткани у детей первого года жизни с функциональными нарушениями щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Актуальные вопросы современного практического здравоохранения. Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н. Бурденко. – Пенза, 2012. – С. 148.
7. Особенности клинических проявлений рахита и метаболизма костной ткани у детей первого года жизни с дисфункцией щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Актуальные проблемы педиатрии. Материалы XVI Конгресса педиатров России с международным участием. – Москва, 2012. – С. 457.
8. Влияние транзиторной недостаточности щитовидной железы на течение рахита у детей первого года жизни [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Д.Г. Елистратов // Акад. Журнал Западной Сибири. – Тюмень, 2012. - №6. - С. 10-11.
9. Струков, В.И. Цитофлавин в лечении гипоксически-ишемических поражений нервной системы у детей первого месяца жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом [Текст] / В.И. Струков, М.Н. Максимова, С.Ф. Лысев, Ю.Г. Катюшина // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки** ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет». – Пенза, 2013. - №2 (26). – С. 94-103.
10. Роль функциональной недостаточности щитовидной железы в развитии рахита у детей первого года жизни [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко, О.Н. Боташова // Медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. Материалы IX международной научно-практической конференции с международным участием. – Пенза, 2013. – С. 66-68.
11. Особенности неврологических признаков рахита у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г.

Радченко // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы. Материалы международной виртуальной Интернет – конференции. – 2013. – С. 200-201.

12. Максимова, М.Н. Клиническая характеристика костных проявлений рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Достижения современной науки на страже здоровья детей», посвященной 50-летию Детской республиканской клинической больницы. Сб. статей межрегиональной научно-практической конференции. – Саранск, 2013. – С. 146-151.

13. Струков, В.И. Рахит у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / В.И. Струков, М.Н. Максимова, Л.Г. Радченко, Т.А. Купцова // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»**. – Пенза, 2013. - №3 (27). – С. 62-72.

14. Клинические особенности рахита у детей первого года жизни с функциональной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы XII Российского конгресса. – Москва, 2013. – С. 149-150.

15. Динамика показателей ионизированного кальция, кальцитонина, паратиреоидного гормона в сыворотке крови при рахите у доношенных детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Актуальные проблемы педиатрии. Материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием. - Москва, 2014. – С. 199.

16. Особенности метаболизма кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови при рахите у доношенных детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. Материалы X международной научно-практической конференции с международным участием. – Пенза, 2014. – С. 24-26.

17. Maksimova M. Caratteristiche calcio e fosforo metabolismo nel rachitismo nei bambini con insufficienza tiroidea. [Text] / M. Maksimova // Italian Science Review. - 2014. - № 5 (14). - PP. 304-308. Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2014/may/Maksimova.pdf>.

18. Максимова, М.Н. Особенности гормонального статуса у доношенных детей с рахитом на фоне транзиторной недостаточности щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова // **Справочник врача общей практики**. - Москва, 2014. - №7 – Стр. 57-61.

19. Физиотерапевтическая коррекция миотонического синдрома методом амплипульстерапии у детей с рахитом на фоне транзиторной недостаточности щитовидной железы [Текст] / Л.Н. Шишова, М.Н. Максимова, Л.Г. Радченко // Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. Материалы X международной научно-практической конференции с международным участием. – Пенза, 2014. – С. 58-59.

20. Психомоторное развитие доношенных детей первого года жизни на фоне рахита и транзиторной недостаточности щитовидной железы [Текст] / Л.Г. Радченко, В.И. Струков, М.Н. Максимова // Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. Материалы X международной научно-практической конференции с международным участием. – Пенза, 2014. – С. 32-33.

21. Изменение содержания 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови при рахите у доношенных детей первого года жизни с функциональной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Л.Г. Радченко // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. - Пенза, 2014. - С. 117.

22. Максимова, М.Н. Особенности профилактики рахита у детей первого года жизни с функциональной недостаточностью щитовидной железы [Текст] / М.Н. Максимова // **Справочник врача общей практики**. - Москва, 2014. - №11 – Стр. 81-86.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Плотномер для диагностики плотности костной ткани черепа у детей при рахите [Текст]: удостоверение на рационализаторское предложение / М.Н. Максимова, В.И. Струков, Ю.Г. Катюшина, Т.А. Купцова; ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствование врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - №59; заявл. 26.12.2012; принято 09.01.2013.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Са общ.	кальций общий
Са ион.	кальций ионизированный
P	неорганический фосфор
ЩФ	щелочная фосфатаза
ТТГ	тиреотропный гормон
T4св	тироксин свободный
ПТГ	паратиреоидный гормон (паратгормон)
КТ	тиреокальцитонин (кальцитонин)
25(OH)D ₃	25-гидроксиколекальциферол (кальцидиол)
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-дигидроксиколекальциферол (кальцитриол)
24,25(OH) ₂ D ₃	24,25-дигидроксиколекальциферол (24,25 - дигидроксивитамина D ₃)
ТНГ	транзиторный неонатальный гипотиреоз
КГ	контрольная группа
ПК/МЛ	пикограмм/миллилитр
ДИ	доверительный интервал
D ₂	эргокальциферол
D ₃	холекальциферол
ДСБ	витамин D – связывающий белок
p-ТТГ	рецептор ТТГ
мЕд/л	милли единиц действия/литр

Научное издание

МАКСИМОВА Марина Николаевна

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАХИТА И
ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА
ЖИЗНИ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.08 – Педиатрия

Подписано в печать 16.01.2015.