

ГБОУ ДПО «ПЕНЗЕНСКИЙ ИНСТИТУТ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

МАКСИМОВА МАРИНА НИКОЛАЕВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Струков Виллорий  
Иванович

Пенза – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАХИТЕ И РОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Витамин D - эндокринная система и её значение в этиологии и патогенезе рахита.....	12
1.2. Роль щитовидной железы в регуляции фосфорно-кальциевого обмена у доношенных детей первого года жизни.....	23
1.3.Современные данные о профилактике и лечении рахита у доношенных детей первого года жизни .....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1. Методология и материалы исследования .....	37
2.2. Методы исследования.....	54
2.3. Статистические методы исследования.....	61
Глава 3. КЛИНИКО - БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ .....	63
3.1. Характеристика клинических признаков и форм рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом .....	63
3.1.1. Неврологическая симптоматика рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.....	63
3.1.2. Костная симптоматика рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.....	71
3.1.3. Характеристика клинических форм рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.....	82
3.2. Динамика содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.....	87
3.3. Динамика показателей кальцийрегулирующих гормонов (паратгормона, кальцитонина, 25-гидроксиколекальциферола) в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом .....	98
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАХИТА.....	115
У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ..	115
4.1. Динамика неврологических и костных признаков рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита .....	116
4.2. Динамика клинических форм рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита	130

4.3. Динамика содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита.	137
4.4. Динамика содержания кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита.....	143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	151
ВЫВОДЫ.....	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

В настоящее время рахит продолжает занимать значительное место в структуре заболеваемости детей раннего возраста и остается актуальной проблемой педиатрии. Его частота в различных регионах страны составляет от 35 до 80,6% (Радченко Л.Г., 1993; Дерябина Г.П., 1999; Камардина Л.В., 2003; Баранов А.А., 2009; Рывкин А.И., 2014). 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 (Запруднов А.М., Григорьев К.И., 1997; Студеникин В.М., 2000; Струков В.И., 2004; Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А., 2008; Захарова И.Н. с соавт., 2014).

Формирования рахитического процесса определяется взаимодействием многих факторов, влияющих на баланс кальция и фосфора в организме ребенка (Воронцов И.М., 1986; Неудахин Е.В., Агейкин В.А., 2003; Демин В.Ф., 2004; Новиков П.В., 2007; Казюлин А.Н., 2007; Громова О.А., 2008; 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., Шабалов Н.П., Гитель Е.П., Шилин Д.Е., 2002; Масыгина О.А., 2006; Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2008).

Несмотря на полученные новые данные о процессах минерализации костной ткани и 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 (Омельченко Л.И., Антипкин Ю.Г., 1986; Хаютина Т.Л. и соавт., 1997; Новиков

П.В., 2006; Петеркова В.А., 2009). С этих позиций интересной представляется роль транзиторной недостаточности щитовидной железы в патогенезе рахита.

Известно, что в России высока распространенность йодного дефицита в окружающей среде. По результатам клинико-эпидемиологических исследований, проведенных ЭНЦ РАМН в 2001-2003 гг., дефицит йода был выявлен в 28 субъектах РФ, в том числе и Пензенской области (Курмачева Н.А., 2003; Шарапова О.В., Дедов И.И., Корсунский А.А. 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. С современных позиций неонатальный транзиторный гипотиреоз трактуется как преходящее нарушение адаптации гипофизарно-тиреоидной системы новорожденных в постнатальном периоде (G.Weber et al., 1998; Лафранчи С., 1999; Delange F., 2001; Шабалов Н.П., 2009). Процесс становления функции щитовидной железы 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., Петрова И.Н., 2001; Шилкин В.В., 2009; Фадеев В.В., 2012). 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 клинико-биохимических проявлений рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом и разработка дифференцированного подхода к проведению специфической постнатальной профилактики рахита с учетом клинических, биохимических, гормональных аспектов.

В настоящее время практически отсутствуют работы по изучению особенностей клинического течения рахита у детей с транзиторными нарушениями функции щитовидной железы. Не освещены вопросы взаимодействия гипофизарно-тиреоидной и кальцийрегулирующих систем у доношенных детей с рахитом и транзиторным неонатальным гипотиреозом. Не оценивалась возможность коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

Между тем, проведение такого исследования представляется нам перспективным с целью изучения этиопатогенетической структуры рахита, разработки способа его ранней доклинической диагностики и эффективной профилактики заболевания. Решению этих актуальных вопросов и посвящена наша работа.

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

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические 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-гидроксиолекальциферола 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 клинико-биохимические особенности рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Показана высокая частота острого

продолжительного течения рахита с длительными симптомами остеомалации, ассоциированными с гиперплазией костной ткани во втором полугодии и более выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Исследованы особенности взаимодействия гипофизарно-тиреоидной и кальцийрегулирующих систем у доношенных детей с рахитом и транзиторным неонатальным гипотиреозом. Установлена зависимость содержания кальцийрегулирующих гормонов: ПТГ, КТ и 25(OH)D<sub>3</sub> 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-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови. Выявлено статистически значимое снижение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, приводящее к недостаточности витамина D в организме и развитию рахита. Определены региональные нормативы 25(OH)D<sub>3</sub> 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-гидроксихолекальциферола 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.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования спланирована исходя из современных принципов научного познания, с учетом современных требований доказательной медицины и организована адекватно поставленной цели. Исследование проведено в соответствии с национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP), одобренными Российской академией медицинских наук. Протокол клинического исследования одобрен на заседании Локального этического комитета ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава. Объект исследования: рахит, его профилактика и лечение у детей. Предмет исследования: клиничко-лабораторные проявления, течение и методы

специфической профилактики рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.

Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного открытого клинического рандомизированного в подгруппах исследования, в ходе которого были использованы общепринятые методики, включающие клинический осмотр, лабораторные, инструментальные, функциональные обследования, а также специальные методы, разработанные на кафедре педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава РФ при участии автора. Результаты анализировались с помощью статистических методов.

### **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-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови у детей первого года жизни.

4. Своевременная коррекция транзиторных нарушений щитовидной железы у 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.

### **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. Предложенные методики внедрены в практику работы отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 и педиатрического кабинета катамнеза 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.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Обоснованность и достоверность научных положений настоящего исследования определяется репрезентативным объемом проведенных исследований, статистической достоверностью полученных данных, использованием современных методологических подходов и критериев доказательной медицины.

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), V, 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).

По теме диссертации опубликовано 22 научных работы в материалах конференций, конгрессов, центральной печати, в том числе 3 статьи в журналах Перечня ВАК МО и науки; имеется 1 рационализаторское предложение № 59 от 09.01.2013г; 3 внедрения в практическое здравоохранение, заявка на изобретение (патент) № 2014100490 от 09.01.2014г.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, в которых представлены: обзор литературы, материалы и методы исследования, материалы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы; иллюстрирована 38 таблицами, 15 рисунками. Список литературы содержит 223 наименования, из них 87 зарубежных.

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).

**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 клинико-лабораторных данных, проведена статистическая обработка материала с последующим анализом, интерпретацией и внедрением в практику результатов работы.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАХИТЕ И РОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Витамин D - эндокринная система и её значение в этиологии и патогенезе рахита**

Рахит – это общее полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание, характеризующееся нарушением обмена веществ, преимущественно фосфорно-кальциевого, значительным расстройством функции многих органов и систем в организме. Однако специфические изменения происходят в костной ткани в процессах моделирования и ремоделирования с нарушением отложения минеральных веществ [4, 16, 21, 46, 54, 100]. Главным этиологическим фактором рахита служит дефицит витамина D, нарушение преобразования его в гормонально активные формы, а также незрелость кальцийрегулирующей системы [15, 22, 51, 56, 69, 71, 74, 93, 103, 123].

Широкое внедрение специфической профилактики рахита витамином D позволило уменьшить частоту тяжелых форм заболевания. Однако легкие и среднетяжелые формы рахита наблюдаются у 50 – 70% обследованных детей. [58, 85]. По данным ряда зарубежных исследователей (К. Miyako et al., 2005, P. D. Robinson et al., 2005), даже в странах с высоким уровнем жизни (США, Япония, страны Европы), в которых широко осуществляется витаминизация продуктов детского питания, рахит также остается частым заболеванием [143, 186, 206]. Распространенность рахита в России по данным Н.А. Коровиной с соавт., 1998 колеблется от 54 до 66% [40]. По данным статистического анализа Минздрава РФ, показатель заболеваемости детей рахитом за последние 5 лет превышает 50%.

Это требует привлечения пристального внимания к проблеме рахита, в связи с высокой заболеваемостью детей и развитием серьезных последствий в старшем возрасте [2, 7, 12, 48, 78, 120].

В последние годы появились новые данные о метаболизме витамина D, в связи с чем меняется взгляд на рахит как на заболевание, обусловленное исключительно недостатком витамина D в организме. Многие исследователи указывают на то, что классический рахит нельзя однозначно считать проявлением экзогенного гиповитаминоза D [23, 29, 43, 58]. Так с точки зрения С.В. Мальцева (2012), рахит и гиповитаминоз D – неоднозначные понятия. По мнению автора, рахит представляет собой «симптомокомплекс биохимических, морфологических, рентгенологических и клинических признаков, которые могут быть обусловлены целым рядом экзогенных и эндогенных факторов без связи с витамином D» [59].

Высказывается мнение, что состояние, называемое сегодня «рахит», не является строго очерченной нозологической формой, а есть проявление комплекса признаков физиологического перемоделирования костной системы и патологических изменений остеогенеза, возникающих в ответ на различные состояния пищевого дисбаланса, неблагоприятные режимные факторы, острые и хронические заболевания ребенка [10]. По определению В.Б. Спиричева (2003) рахит - это нарушение минерализации растущей кости, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфатах и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [58, 93]. П.В. Новиков (2006) определяет рахит как «болезнь, при которой имеется неспособность нормального по составу и количеству костного матрикса кальцинироваться с нормальной скоростью». Следовательно, рахит – это болезнь, обусловленная дефицитом минеральных солей в зонах роста костей и проявляющаяся замедлением и отставанием костного возраста ребенка [70]. В настоящее время, несмотря на отсутствие единого определения понятия «рахит», большинство авторов определяют его как полифакториальное заболевание, которое относится к группе обменных болезней [123]. Это нашло отражение в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-

10), где рахит включен в раздел болезней эндокринной системы и обмена веществ (шифр Е 55.0).

Понимание сущности рахита стало более ясным благодаря полученным за последние годы данным о метаболизме костной ткани, процессах минерализации, выяснением роли эндогенного (генетического) фона, взаимосвязи эндокринных факторов (паратиреоидного гормона и кальцитонина) и активных гормоноподобных соединений витамина D [9, 15, 25, 42, 71, 198, 219].

Глубокие исследования метаболических путей превращения витамин D в организме в его биологически активные формы, позволили сформулировать концепцию о гормональной системе витамин D [187, 188, 196, 199, 200, 223]. Согласно современной концепции о витамин D -эндокринной системе, метаболит витамина D (кальцитриол) следует считать мощным гормонально - активным соединением. Показано, что его воздействие, подобно гормонам, опосредовано специфическими клеточными ядерными рецепторами, через которые витамин D передает сигнал на генный аппарат (ДНК) клеток, и активирует гены, контролирующие синтез функциональных транспортных белков для ионов кальция [149, 150, 165, 189, 195].

Витамин D является главным регулятором кальциевого гомеостаза и защищает организм от дефицита кальция. Это влияние осуществляется через воздействие на органы-мишени: кишечник (стимуляция всасывания кальция), почки (активная реабсорбция кальция), кости (минерализация хрящевой ткани, образование костных апатитов), остеобласты (активизация синтеза костного коллагена Col 1) [193, 213]. В условиях достаточной обеспеченности организма холекальциферолом, поступивший с продуктами питания кальций способен усваиваться на 30 - 40%, в то время как при недостатке витамина D его всасывание осуществляется всего на 10-15% [159, 162, 207]. В многочисленных зарубежных исследованиях было установлено, что необходимым условием выполнения витамином D своих функций и поддержания гомеостаза кальция является его последовательные превращения в печени и почках с образованием 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) и 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)

или 24,25- дигидроксивитамина  $D_3$  ( $24,25(OH)_2D_3$ ) [70, 197, 198]. Печеночный метаболит  $25(OH)D_3$  (кальцидиол) является транспортной формой витамина  $D_3$  и основным показателем обеспеченности организма витамином  $D$ . Почечный метаболит  $1,25(OH)_2D_3$  (кальцитриол) - его гормональной формой, обеспечивающей основные биологические эффекты витамина  $D$  [195, 218].

Существует два пути поступления витамина  $D$  в организм: с продуктами питания и путем синтеза в коже под влиянием ультрафиолетового излучения. До недавнего времени предполагалось, что эти два пути обеспечения витамином  $D$  равноценны. Однако с помощью высокочувствительных методов показано, что более 90% витамина  $D$  синтезируется в коже под действием УФО из провитамина 7 дегидрохолестерина в превитамин  $D_3$ , а затем под воздействием тепла преобразуется в витамин  $D_3$ . [165, 170]. Меньшая часть, около 10%, поступает с пищей в виде витаминов  $D_2$  и  $D_3$ , которые в составе хиломикроннов всасываются в лимфатическую систему и поступают в венозный кровоток [90, 139, 163, 165, 169]. В работах В.Л. Specker et al. (1985) было показано, что для синтеза необходимого уровня витамина  $D$  в коже достаточно пребывания ребенка на солнце в раздетом состоянии в течение 30 минут в неделю [23, 127].

Благодаря жесткой регуляции фотосинтеза, даже в результате продолжительного облучения солнечным светом, развитие гипervитаминоза  $D$  невозможно, т.к. нарастание превитамина  $D_3$  и, соответственно, витамина  $D_3$  не происходит в виду его трансформации в биологически инертные изомеры (люмистерол, тахистерол). Весь холекальциферол, который образовался в коже и не поступил в системную циркуляцию, при дальнейшем облучении также подвергается трансформации в неактивные соединения [43, 126, 166, 208]. Литературные данные свидетельствуют о том, что разнообразные факторы (климатические условия, географическая широта местности, уровень загрязненности воздуха, степень пигментации кожи) способны уменьшать образование в коже витамина  $D$ . [76, 151, 164, 167, 216]. Следовательно, при определенных условиях, холекальциферол, получаемый с пищей, играет важную роль в предотвращении гиповитаминоза  $D$  [25, 40].

Исследования J.G. Haddad (1987) показали, что образовавшийся в коже витамин D<sub>3</sub> переносится в кровь витамин D-связывающим белком (ДСБ), который избирательно удаляет витамин D<sub>3</sub> из мест его биосинтеза. R.T. Franceschi, R.U. Simpo, H. F. De Luca (1981) установили, что поступивший с пищей витамин D (D<sub>3</sub> или D<sub>2</sub>) абсорбируется с помощью желчных кислот в тонкой кишке и с хиломикронами лимфы переносится на ДСБ. Сывороточный ДСБ является транспортным белком не только для витамина D, но и для его метаболитов, прежде всего 25(ОН)D<sub>3</sub>. Концентрация ДСБ в крови – около 10<sup>-5</sup> М. [70, 97].

Часть витамина D фиксируется в жировой ткани и в мышцах, представляя собой резервную форму, другая – переносится в печень, где под влиянием 25-гидроксилазы, содержащейся на внутренней мембране митохондрий печени, происходит первая его трансформация с образованием кальцидиола 25(ОН)D<sub>3</sub>, являющегося основной транспортной формой витамина D и отражением D-витаминного статуса организма [24, 100, 149, 162]. Уровень кальцидиола является суммарным отражением эндогенного образования холекальциферола в коже и его поступления в составе продуктов питания, витаминных препаратов и может меняться в зависимости от местности проживания, возраста, времени года [192, 195]. По мнению большинства исследователей, уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> признается наилучшим индикатором обеспеченности организма витамином D [153, 158, 164].

Вопрос о том, какой уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке является нормальным, а какие показатели следует расценивать как гиповитаминоз, продолжает активно обсуждаться. Большинство экспертов, изучающих влияние витамина D на обменные процессы, сходятся во мнении, что при дефиците 25(ОН)D<sub>3</sub> уровень его находится ниже 20 нг/мл, при недостаточности – в пределах 21-29 нг/мл [153, 158, 192, 195]. Целевая концентрация витамина D в сыворотке крови, как детей, так и взрослых, должна соответствовать уровню > 30 нг/мл, чтобы обеспечить все положительные влияния этого витамина на организм человека [165, 171, 172, 214]. Тяжелый дефицит витамина D, по мнению С. Munns et al., (2006), развивается, когда уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> не превышает 5 нг/мл. Однако в работах

P.D. Robinson, W. Hogler, M.E. Craig et al. (2006) показано, что при более высоком уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  - (до 8 нг/мл) 86% детей имеют рахит, а 94% - гипокальцемию.

Полученные результаты промежуточного этапа многоцентрового проспективного когортного фармакоэпидемиологического исследования (стартовавшего в ноябре 2013г. в России), целью которого явилась оценка обеспеченности витамином D детского населения (до 3 лет), демонстрируют выраженные различия в обеспеченности витамином D обследованных детей в зависимости от возраста [27].

Вопрос об обеспеченности витамином D детского организма остается дискуссионным, т.к. недостаточно исследований по определению уровня 25-гидроксихолекальциферола в различных возрастных группах детей в зависимости от климатических условий проживания, возраста, социальных и др. факторов. В просмотренной отечественной и зарубежной литературе нам не встретились работы по исследованию уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

Полупериод жизни  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови составляет 20-30 суток. D.R. Fraser (1991) указывает на то, что столь длительная циркуляция кальцидиола в организме человека обусловлена высоким сродством  $25(\text{OH})\text{D}_3$  к ДСБ. Циркулирующий комплекс  $25(\text{OH})\text{D}_3$  с белком, вероятно, захватывается клетками, после чего, белок, имеющий более короткий полупериод жизни, разрушается, а кальцидиол вновь высвобождается для циркуляции [154].

Образованный в печени 25-гидроксихолекальциферол переносится с помощью D-связывающего белка в почки, где в проксимальных канальцах осуществляется второй этап его трансформации. В работах К. Wirkvall (2001), Н.L. Henry, А.W. Norman (1984), М. Hirst (1986) отмечено, что под действием 1-альфа-гидроксилазы в митохондриях клеток почечных канальцев осуществляется дополнительное гидроксилирование 25-гидроксивитамина  $\text{D}_3$ .

В результате чего происходит образование одного из трех соединений:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриола), 24,25-дигидроксихолекальциферола или 1,24,25-тригидроксихолекальциферола. Их соотношение составляет 1000:100:1 [23].

Эндогенный синтез кальцитриола обычно равен примерно 1 мг/сут (40 МЕ), что вполне достаточно для нормальной регуляции фосфорно – кальциевого обмена. Его концентрация в плазме крови составляет около 0,1% от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> (порядка 20 – 40 пг/мл). Кальцитриол на 85% связывается с витамин D-связывающим белком и им транспортируется. Синтез кальцитриола подвержен очень жесткой регуляции, благодаря чему образование 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> происходит в соответствии с потребностью организма в кальции или кальцитриоле для функционирования других органов и тканей. Этим объясняется большая вариабельность содержания данного метаболита в сыворотке крови. Определение уровня активного метаболита витамина D - 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> не имеет диагностического значения, так как он обладает весьма коротким периодом полувыведения – всего 4 часа. [25, 92].

Основными органами - мишенями 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> является тонкая кишка, костная ткань и почки. По данным Н. Reichel (1989), D.J. Baylink (1993), E. Slatopolsky (1984), при снижении уровня кальция и неорганических фосфатов в крови или повышении секреции паратиреоидного гормона активность почечной 1-альфа-гидроксилазы и синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> резко повышаются.

При этом основной эффект кальцитриола направлен на повышение сывороточной концентрации кальция за счет усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей [54, 97]. При нормальных или повышенных уровнях кальция и фосфора в плазме активируется другой фермент почек – 25 гидроксивитамин-D-24-гидроксилаза. Под её воздействием синтезируется 24,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>, который обеспечивает фиксацию кальция и фосфатов в костной ткани, процесс минерализации скелета и подавляет секрецию паратгормона. J.G. Ghazarian (1985), A.J. Brown, H.F. DeLuca (1986), H.S. Tenenhouse, G. Jones (1987) показали, что оба фермента являются митохондриальными монооксигеназами, сходными с 11-гидроксилазой холестерина надпочечников. Концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в сыворотке крови составляет 20-50 пг/мл и 1,0-3,0 нг/мл соответственно. По мнению отечественных исследователей (Ю. П. Архапчава,

И.Н Сергеева, В. Б. Спиричева, 1986), это прежде всего обусловлено различными периодом полужизни этих метаболитов: 1,5-2 часа для  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и около 10 суток для  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . К настоящему времени идентифицировано 27 гидроксированных метаболитов витамина D, биологическая роль многих из них остается неизученной [71]. К основным факторам, обеспечивающим регуляцию синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , относятся паратиреоидный гормон, стимулирующий ренальную продукцию кальцитриола, уровень кальция и фосфора в сыворотке и концентрация самого кальцитриола в крови, способствующая снижению его продукции по механизму отрицательной обратной связи.

Катаболизм и выведение витамина D и его метаболитов до конца не изучены. По данным А.Н. Казюлина (2007) выведение витамина D из организма осуществляется путем экскреции с желчью в кишечник (15-30% от полученной дозы в течение суток). Оставшаяся часть (70%) выводится с калом. Время исчезновения исходного витамина из плазмы крови составляет от 19 до 25 часов. Однако при накоплении в тканях витамина D, время его пребывания в организме может составить до 6 месяцев [29].

Активное изучение метаболизма витамин D позволило получить новые сведения о механизмах резорбции костной ткани, связанных с открытием новых членов семейства факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов. Установлено, что под действием кальцитриола в кости идут два разнонаправленных, но в то же время взаимосвязанных процесса. Остеокласты осуществляют резорбцию костной ткани, обеспечивая повышение сывороточного уровня кальция и фосфора с последующим образованием гидроксиапатитов. В то время как, посредством активации соответствующих генов остеобластов,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  усиливает синтез остеокальцина, остеопонтинина, коллагена, необходимых для минерализации и функционирования вновь формирующейся кости [161, 173, 215]. Воздействие на вышеперечисленные процессы витамин  $\text{D}_3$  оказывает на уровне генома. Известно, что кальцитриол способен регулировать активность более чем 200 генов, ответственных за трансляцию соответствующих белков, участвующих в процессах метаболизма [156].

В настоящее время появились исследования, свидетельствующие о том, что специфические рецепторы к кальцитриолу были обнаружены более чем в 30 различных органах и тканях. Действие гормона, опосредованное данными рецепторами, направлено на регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки клеток, синтез гормонов, медиаторов воспалительных и иммунных реакций [25, 101]. Доказано, что большинство тканей, имеющие рецепторы к кальцитриолу, обладают собственной 1-альфа гидроксилазной активностью. Это обеспечивает возможность экстраренальной продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в кишечнике, эпидермисе, предстательной, молочной железах, эндокринных органах [156, 212]. Синтезированный таким образом гормон действует преимущественно пара- и аутокринно и оказывает важное регулирующее влияние практически на все системы организма [26, 43, 92, 97].

Полученные новые данные о метаболизме и функциях витамина D имеют принципиальное значение для пересмотра представлений о патогенезе болезней, связанных с недостаточностью витамина D или нарушениями его метаболизма, а также для совершенствования рекомендаций его использования у детей [27, 70].

Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, убедительно доказали, что дефицит витамина D способен приводить не только к нарушению минерального и костного метаболизма, но и к повышенному риску развития многих патологических состояний. К ним относятся сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, аутоиммунные и воспалительные заболевания, некоторые распространенные формы рака [139, 153, 168, 174, 182, 189, 210, 223]. Имеются данные о нейропротекторном действии витамина D [71, 140]. В исследованиях R.J. Przybelski (2007), L.R. Harms и соавт. (2008) показано, что достаточное обеспечение ребенка в раннем возрасте витамином D имеет решающее значение в развитии головного мозга и становление интеллектуальных функций в последующие годы. Необходимо подчеркнуть, что при рахите, комплексная оценка биохимического действия витамина D в организме позволяет приблизиться к пониманию механизмов заболевания, связанных с функционированием витамина D, а также нарушений в других системах [90, 136,

152]. С современных позиций рахит у детей раннего возраста следует рассматривать как заболевание со сложной этиологией и патогенезом, в котором часто сочетаются компоненты как экзогенного, так и эндогенного происхождения [9, 16, 21, 29, 71, 83, 93, 104, 118]. Процесс формирования рахитического процесса, очевидно, определяется взаимодействием многих факторов и прежде всего факторов, влияющих на баланс кальция и фосфора в организме ребенка, а также нарушением синтеза органического матрикса костной ткани [12, 40, 54, 65, 69, 79]. Ведущее значение в генезе D-дефицитного рахита имеет эндогенный или экзогенный дефицит витамина D и его метаболитов с последующим уменьшением поступления кальция из кишечника [4, 10, 21, 36, 67, 181].

С учетом двух основных путей поступления холекальциферола в организм, дети первого года жизни зависят в удовлетворении своей потребности в витамине D от воздействия солнечного света и от поступления витамина с пищей [86, 163, 170, 216]. Однако содержание холекальциферола в женском молоке мало и составляет от 15 до 100 МЕ/л [55, 70, 165, 202]. Кроме того, содержание витамина D в молоке матери зависит от обеспеченности им женщины во время беременности и лактации. В исследованиях J.M. Pettifor (2008) показано, что у большинства беременных женщин существует явная или пограничная недостаточность витамина D. При дефиците витамина D уменьшается синтез кальцитриола, следствием чего является снижение эффективности всасывания кальция и фосфора в кишечнике, что приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона [174]. В условиях вторичного гиперпаратиреоза сывороточные уровни кальция поддерживаются в пределах нормы за счет мобилизации кальция из скелета и повышения потерь фосфора через почки. Усиление всасывания кальция в кишечнике носит временный характер, т.к. этот процесс осуществляется посредством активации паратгормоном синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почках. Однако в условиях дефицита исходного субстрата  $25(\text{OH})\text{D}_3$  процесс образования кальцитриола будет также нарушаться [103, 109, 121, 159, 162]. Дефицит кальция, фосфатов и повышенная резорбция костной ткани в условиях вторичного гиперпаратиреозидизма являются ключевыми

моментами формирования типичных для рахита костных изменений [99, 124]. В дистальных отделах зон роста при рахите отмечается неспособность новообразованного остеоида адекватно минерализоваться. Пролиферация и гипертрофия хрящевых клеток приводит к разрастанию метафизарных пластинок, что проявляется в виде типичных для рахита деформаций костей черепа, появления «рахитических четок». В условиях гиповитаминоза D в структуре костного метаболизма отмечается преобладание процессов резорбции над новообразованием костной ткани. При сохраняющемся дефиците витамина D кости скелета теряют свою прочность и подвергаются деформации за счет сокращения мышц и тяжести собственного тела [16, 29, 71].

Данные ряда исследований указывают на то, что симптоматика рахита у детей раннего возраста не всегда коррелирует с содержанием витамина D в организме [23, 46, 58, 69, 87]. В современных условиях признаки гиповитаминоза D встречаются значительно чаще, чем клинически выраженный рахит [70]. В исследовании И. Н. Захаровой, Ю.А. Дмитриевой и соавт. (2010) показано, что только у 43,6% младенцев (от 2-х месяцев до 2-х лет) с клиникой активного рахита отмечалось снижение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови ниже 25 нг/мл. В период остаточных признаков рахита гиповитаминоз D выявлен лишь у 12,5% детей. Достоверной корреляции между обеспеченностью ребенка витамином D и степенью тяжести заболевания не было выявлено. Однако другие исследователи (M.C. DeLucia, M.E. Mitnick, T.O. Carpenter, 2003), отмечают развитие рахита при достаточной обеспеченности организма холекальциферолом.

Говоря о значении гиповитаминоза D в патогенезе рахита, следует иметь в виду, что речь идет не только о недостаточном поступлении холекальциферола в организм ребенка. Важную роль играют механизмы, нарушающие его метаболизм и предрасполагающие к развитию эндогенного дефицита витамина D [59]. Между кальцитриолом и другими гормонами существуют сложные межгормональные взаимоотношения. Метаболизм 25(OH)D<sub>3</sub> в почках может изменяться под воздействием ряда гормонов, в том числе и тиреоидных [61, 65]. С этих позиций представляется интересной роль щитовидной железы и изменения её

функциональной активности в патогенезе рахита. Накоплено значительное число данных, демонстрирующих прямое действие тиреоидных гормонов – тироксина и трийодтиронина на костную ткань [8, 18, 35, 61, 133]. Во всех участках костной и хрящевой ткани обнаружена экспрессия их рецепторов, как в остеобластах, так и в остеокластах. В работах М.Ю. Сергеевой - Кондраченко (2009) показано, что снижение функции щитовидной железы влияет на костный метаболизм. У взрослых больных с гипотиреозом отмечается тенденция к снижению уровня кальция в крови и экскреции его с мочой, повышен уровень ПТГ и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , замедлено костное ремоделирование. Наиболее существенные изменения отмечаются у больных с врожденным гипотиреозом [101, 113]. Подобных работ у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом в просмотренной литературе нами не найдено. Вопросы взаимодействия гормонов щитовидной железы, витамина D и его метаболитов во многом остаются не исследованными. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что оценка межгормональных взаимоотношений кальцитриола и тиреоидных гормонов должна носить комплексный характер и рассматриваться в рамках механизмов регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза.

## **1.2. Роль щитовидной железы в регуляции фосфорно-кальциевого обмена у доношенных детей первого года жизни**

Минеральный обмен в организме строго контролируется сложной, многоуровневой гормональной системой. Главными регуляторами обмена кальция и фосфора являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ) и кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин  $\text{D}_3$ ). Мишенями для данных гормонов являются костная ткань, почки и кишечник [52, 113, 116].

Паратгормон осуществляет экстренную регуляцию гомеостаза кальция в организме и, по выражению G. Fanconi, поддерживает кальциевый гомеостаз так

же, как термостат – температуру. Важным стимулятором секреции паратгормона является концентрация ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{++}$ ) в сыворотке крови. Гипокальцемиа стимулирует секрецию ПТГ, повышение  $\text{Ca}^{++}$  в крови приводит к торможению его выработки [36, 53, 59, 114]. У здоровых детей раннего возраста содержание ПТГ в сыворотке крови (радиоиммунологическим методом) составляет 10-65 пикограмм/мл. Время биологической жизни паратгормона в организме – около 18 минут. Полностью ПТГ инактивируется в течение нескольких часов (в основном в почках) и быстро выводится из организма (П. В. Новиков, 2006). Быстрые и кратковременные изменения концентрации кальция компенсируются за счет действия гормона на костную ткань и, в меньшей степени, на выведение кальция почками. Долговременное сохранение баланса кальция осуществляется за счет действия ПТГ на синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , и, следовательно, на всасывание кальция в кишечнике. При прерывистом выделении ПТГ в кровь в физиологических условиях действие гормона имеет иную направленность: он стимулирует синтез коллагеновых белков кости и усиливает процесс её формирования. При постоянно повышенном уровне ПТГ резорбция кости преобладает над её образованием, что приводит к остеопении или остеомалации [35, 54, 65, 115, 124].

Установлено, что паращитовидные железы содержат рецепторы к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Предполагается существование обратной связи, а также возможность прямого торможения кальцитриолом секреции паратгормона. В работах A.Szabo с соавт. (1989), J.Silver с соавт. (1984) показано, что активные метаболиты витамина D подавляют ПТГ косвенно, путем повышения абсорбции кальция. Кроме того, существует и прямое их действие, путем подавления пролиферации клеток паращитовидных желез, синтеза и выброса ПТГ, влияющего на транскрипцию гена ПТГ. По данным B.S. Chertow и соавт. (1975), снижение концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в крови или развитие резистентности к нему приводят к подавлению нормального ингибирующего эффекта кальцитриола на секрецию ПТГ и, соответственно, к вторичному гиперпаратиреозу, а также увеличению резорбции кости. Все это означает, что секреция ПТГ регулируется не только

концентрацией кальция, но и также концентрацией  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и других метаболитов витамина D [60, 108, 154].

Антагонистом паратгормона служит кальцитонин, секретируемый парафолликулярными (С- клетками) щитовидной железы и каротидных тел. Под его влиянием снижается содержание ионизированного кальция в сыворотке крови, усиливаются процессы минерализации костной ткани. Этот эффект кальцитонина связан с ингибированием костной резорбции кальция, а также с повышением почечной экскреции кальция [101, 114]. Нормальные значения кальцитонина в плазме крови (радиоиммунологическим методом) составляют менее 50 нг/мл (5-100 пг/мл) [18, 49]. Все биологические эффекты кальцитонина реализуются за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, обнаруженными в канальцевой системе почек, центральной нервной системы и гипофизе, клетках лимфоидной ткани, костях, в остеокластах и клетках костномозгового происхождения [98].

Разрушение гормона происходит в печени, костях, ткани щитовидной железы и в почках, где большая часть КТ инактивируется, а менее 2% выделяется с мочой. Повышение  $\text{Ca}^{++}$  в крови вызывает увеличение секреции и выделение кальцитонина, а его снижение оказывает противоположный эффект [70, 102]. Диета с большим количеством кальция в пище также стимулирует секрецию КТ. Этот эффект опосредуется глюкагоном, который таким образом является биохимическим активатором выработки кальцитонина. Низкокальциевая диета вызывает снижение образования эндогенного кальцитонина [10, 22].

Мишенью КТ является костная ткань, посредником действия – кальций-зависимая АТФаза. Через нее гормон изменяет работу кальциевого насоса. Эффект проявляется уменьшением рассасывания кости, гипокальциемией и гипофосфатемией, уменьшением экскреции кальция с мочой. Не исключается ингибиторное влияние кальцитонина на образование активной гормональной формы витамина D в почках [100].

По данным L.Hillman et al. (1977), кальцитонин синтезируется уже в ранний эмбриональный период развития и прогрессивно нарастает к концу беременности.

У новорожденных детей концентрация КТ приближается к цифрам, характерным для взрослого организма, а к 7-м суткам даже превосходит их [82]. Предполагают, что повышение уровня кальцитонина в течение первой недели после рождения является ответной реакцией на раннюю неонатальную гипокальциемию [85]. Исследования G.Klejn et al.(1984) показывают, что сравнительно высокий уровень КТ в крови, достигнутый в течение первой недели жизни, длительное время поддерживается на стабильном уровне. Значение кальцитонина резко возрастает в периоды повышенной потребности в кальции (во время интенсивного роста, беременности, лактации), когда он в значительной мере тормозит костную резорбцию и направляет действие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , главным образом, на кишечник, где усиливается продукция кальцийсвязывающих белков [23, 180].

Кроме кальцитонина, паратгормона и кальцитриола в регуляции кальциевого гомеостаза принимают участие тиреоидные гормоны: тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Гормоны щитовидной железы и тиреотропный гормон (ТТГ) занимают особое место в системе гормонального гомеостаза растущего организма [28, 32, 34, 78, 107, 141, 144]. Они влияют на все виды обмена веществ и участвуют в физиологической регуляции процессов роста и костного ремоделирования [5, 20, 33, 91, 98, 112]. Тиреотропный гормон (ТТГ) является надежным маркером функции щитовидной железы, начиная с периода новорожденности и обеспечивает необходимый для растущего организма уровень основного обмена [8, 13, 19, 31, 37, 176, 209, 217].

По данным G.Benker et al. (1988), нарушения обмена кальция при болезнях щитовидной железы являются результатом действия тиреоидных гормонов на кость и пищеварительную систему, сопровождаемой с одной стороны, снижением всасывания ионов кальция, а с другой – потерей кальция костной тканью, что может служить причиной переломов костей. Влияние тиреоидных гормонов направлено на поддержание процессов биоэнергетики и митохондриального окисления. По данным исследований J. P. Berg (1998), В. Б. Спиричева (2004) предполагается, что при гипотиреозе в митохондриях клеток почечных канальцев

угнетено 1-альфа- гидроксирование 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, т.е. синтез наиболее активного метаболита витамина D- кальцитриола.

Известно, что при гипофункции щитовидной железы и снижении йодированных гормонов замедляется рост длинных трубчатых костей в результате подавления активности остеобластов и торможения процессов оссификации. При этом нарушаются процессы минерализации костной матрицы, костный возраст ребенка значительно отстает от хронологического [35, 49, 52, 113]. Также отмечено, что кальцитриол оказывает прямое влияние на гипофиз и регулирует уровень продукции гормонов щитовидной железы, прежде всего ТТГ [22]. Однако во многом вопросы взаимодействия гормонов щитовидной железы, витамина D и его метаболитов остаются не исследованы, особенно при рахите у детей на фоне функциональных нарушений щитовидной железы.

Перестройка костной ткани совершается непрерывно на протяжении всей жизни. Часто трудно отделить факторы, контролирующие эту перестройку и отвечающие за гомеостаз самого скелета, от факторов минерального гомеостаза в целом. Полагают, что гормон роста и гормоны щитовидной железы связаны со скелетным гомеостазом, тогда как паратиреоидный гормон и кальцитонин – с минеральным [82]. Созревание костей под действием тиреоидных гормонов включает прямой и непрямой эффекты. Последний опосредован регуляцией экспрессии генов соматотропина и системы инсулиноподобного фактора роста. На прямом уровне Т3 регулирует энхондральное окостенение и контролирует дифференцировку хондроцитов ростовой пластинки. Остеобласты и хондроциты ростовой пластинки экспрессируют TRs, в кости также обнаружены некоторые Т3-специфические гены-мишени. Длительно существующий не леченый гипотиреоз в грудном и детском возрасте вызывает снижение скорости роста и задержку оссификации эпифизальной ростовой пластинки. Также Т3 стимулирует закрытие швов черепа *in vivo*, увеличение переднего и заднего родничков характерно для детей с врожденным гипотиреозом [5, 8, 50, 61].

Влияние гипотиреоза на костную ткань окончательно не изучено. Согласно материалам 78-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической

Ассоциации (2009) в исследованиях Wendy Van der Deure с соавт., было показано, что возможное влияние гипотиреоза на костную ткань может быть обусловлено высоким уровнем ТТГ, а не низким уровнем тиреоидных гормонов. В эксперименте на мышах с полным удалением генов РТГ $\alpha$ , РТГ $\beta$  или гена рецептора ТТГ (р -ТТГ) ими были получены следующие результаты. У гомозиготных мышей без РТГ $\alpha$  РТГ $\alpha$ 1 сохранялось эутиреоидное состояние, при этом была замедлена оссификация. В противоположность этому у гомозиготных мышей с отсутствующим РТГ $\beta$  была ускоренная оссификация, замедление роста и повышение уровней Т4 и ТТГ. У мышей без рецептора ТТГ был значительно повышен уровень ТТГ и снижен уровень Т4. У этих мышей развивался отсроченный выраженный остеопороз, не обратимый на фоне терапии L-Т4. Поэтому можно предположить, что по содержанию ТТГ можно судить о степени влияния транзиторной недостаточности щитовидной железы на костные проявления рахита.

Повышенный уровень гормона ТТГ по признанию большинства современных экспертов является наиболее ранним биохимическим критерием тиреоидной недостаточности [124, 128, 131]. Между уровнем ТТГ и Т4<sub>св.</sub> существует логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации свободного тироксина в крови трансформируется в значительно большее увеличение ТТГ. Следовательно, минимальная тиреоидная недостаточность определяется тогда, когда уровень Т4<sub>св.</sub> может формально находиться в пределах нормы (А.В. Подзолков, В.В. Фадеев 2009). Выявление субклинических нарушений функции ЩЖ всецело зависит от определения уровня ТТГ и использованного референтного диапазона для этого гормона [44, 63, 64, 91, 110, 157, 175, 179, 222]. Таким образом, референтный диапазон для уровня ТТГ имеет важное значение для постановки диагноза. Общепринятой нижней точкой разделения в референтном диапазоне для уровня ТТГ является 0,3–0,4 мЕд/л, а верхней 4–5 мЕд/л. В последних эпидемиологических исследованиях, предпринятых в регионах, как с нормальным потреблением йода, так и с йодным дефицитом, были получены данные, свидетельствующие в пользу использования

более низкого верхнего показателя референтного диапазона для ТТГ до 2,5 мЕд/л. Однако изменения в этом вопросе установлены только для беременных женщин, у которых, исходя из новых положений, диапазон нормального содержания ТТГ сужен от 0,4 до 2,5 мЕд/л (Фадеев В.В. 2009).

Большое количество работ, посвященных изучению транзиторного неонатального гипотиреоза, свидетельствует о широкой распространенности йодного дефицита в Российской Федерации [20, 31, 88]. По данным многочисленных исследований йодный дефицит неблагоприятно отражается на процессах роста и развития детей. Доказано, что адекватное поступление йода с пищей является критическим регулятором функции щитовидной железы, действующим через адаптивные механизмы, реагирующие на дефицит или избыток элемента. Согласно рекомендациям, предложенным ВОЗ / ICCIDD (2001, 2007) для взрослых суточная потребность в йоде составляет 150 мкг (для беременных и кормящих – 200-250 мкг), для младенцев и более старших детей- 90 мкг, для недоношенных- 40 мкг в сутки. Йододефицит даже при легкой степени выраженности служит пусковым механизмом многих болезней щитовидной железы [19, 33, 47, 89].

По результатам клинико-эпидемиологических исследований, проведенных ЭНЦ РАМН в 2001-2003 гг., дефицит йода был выявлен в 28 субъектах РФ. Согласно полученным данным Пензенская область по степени йодной недостаточности относится к зоне умеренного йодного дефицита, о чем свидетельствует высокая выявляемость в крови новорожденных повышенного уровня тиреотропного гормона ( $>5$  мЕд/л) - 32,6%. Однако истинная распространенность транзиторной недостаточности щитовидной железы у детей раннего возраста значительно выше регистрируемой из-за частого бессимптомного течения [18, 32, 45, 77, 147, 185]. С современных позиций под неонатальным транзиторным гипотиреозом понимают преходящее нарушение адаптации гипофизарно - тиреоидной системы новорожденных в постнатальный период, проявляющееся тиреоидной недостаточностью и компенсаторной гипертиреотропинемией [37, 50, 125, 148] По имеющимся литературным данным

нормализация функциональных параметров щитовидной железы при транзиторном гипотиреозе обычно происходит постепенно и может заканчиваться в сроки от 2-3 до 9-12 месяцев постнатальной жизни, что требует поддержки всех систем, в том числе, контролирующих фосфорно-кальцевый гомеостаз [2, 73, 75, 130, 132].

По современным данным, одним из критических периодов для формирования генетически запрограммированного пика костной массы является первый год жизни, когда отмечаются высокие темпы роста и развития ребенка, которые в значительной мере зависят от состояния минерального обмена [111, 120, 133, 135]. Самым частым заболеванием, связанным с нарушением фосфорно-кальцевого гомеостаза, у детей первых лет жизни является рахит [16]. Поэтому изучение особенностей фосфорно-кальцевого метаболизма у детей с рахитом и транзиторным неонатальным гипотиреозом представляет интерес и определяет актуальность данной темы. Но в просмотренной отечественной и зарубежной литературе нам не встретились работы о влиянии функциональной недостаточности щитовидной железы на фосфорно-кальцевый обмен и заболеваемость рахитом у доношенных детей первого года жизни. Есть отдельные работы, в которых указывается на значение тиреоидных гормонов в генезе костных изменений у взрослых. Но они не изучены в сочетании с рахитом и ролью витамина D.

### **1.3.Современные данные о профилактике и лечении рахита у доношенных детей первого года жизни**

Вопросам профилактики рахита у доношенных детей посвящено достаточно большое количество работ. [1, 17, 29, 30, 56, 80, 118, 122, 167, 186]. Однако до настоящего времени эта тема остается во многом дискуссионной и актуальной [15, 21, 46, 93, 100, 145, 181]. Существующие схемы специфической

профилактики не привели к полному исчезновению этого заболевания [9, 39, 69, 71, 83, 104]. Несмотря на то, что тяжелые формы рахита стали редкими, легкие и среднетяжелые формы заболевания достаточно распространены у детей грудного возраста [58, 85]. В различных регионах России заболеваемость рахитом колеблется от 36 до 80,6% [22, 42, 77, 105]. Это обстоятельство указывает на необходимость поиска новых более эффективных мер профилактики рахита.

Имеющиеся в научной литературе сведения о состоянии минерального обмена и обеспеченности витамином D в системе «мать - новорожденный», в значительной степени противоречивы. Нет единого мнения о коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у новорожденных и детей раннего возраста. Остается спорным вопрос о необходимости проведения антенатальной специфической профилактики рахита [48, 57].

Исследования последних лет указывают на то, что кальцификация скелета у плода начинается во время последнего триместра, что повышает потребность в кальции у матери. Эта потребность удовлетворяется благодаря повышенной продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почках матери и в плаценте из субстрата, которым является  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Однако уровни свободного  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ответственного за повышение всасывания кальция в кишечнике, повышаются только во время третьего триместра. Поэтому беременные женщины имеют высокий риск развития недостаточности витамина D, которая может повышать риск развития преэклампсии и необходимости в кесаревом сечении. Это обстоятельство подчеркивает необходимость дополнительного поступления витамина D [164, 172]. Результаты многочисленных исследований рекомендуют беременным женщинам прием поливитаминных препаратов, содержащих 400-500 МЕ витамина D, особенно в третьем триместре беременности, когда транспорт холекальциферола в организм плода наиболее активный [23].

Ряд отечественных авторов указывают на тесную взаимосвязь возникновения рахита у ребенка с витаминным статусом матери [1, 51, 102, 123]. При этом считают целесообразным проведение специфической профилактики рахита в антенатальном периоде при наличии факторов риска у матери (токсикоза

беременных, экстрагенитальной патологии, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, недостаточной инсоляции). Женщинам из групп риска рекомендован дополнительный прием витамина D в суточной дозе 1000 МЕ. По их данным, у детей первых трех месяцев жизни, родившихся от матерей из выше перечисленных групп риска и принимавших витамин D во время беременности, рахит диагностировался реже в 1,5-2 раза.

В работах Г.П. Дерябиной (1999), Л.В. Камардиной (2003) показано, что у детей, родившихся от матерей с остеопенией, к году рахит развивался в 59% случаев против 37% детей, родившихся от женщин с нормальной МПКТ. При этом в течение последних двух месяцев беременности и на период лактации ими рекомендована суточная доза витамина D 500-1500 МЕ, у женщин с явлениями выраженной остеопении – 1500-3000 МЕ [17, 30]. Полученные данные согласуются с более поздними результатами исследований американских авторов и рекомендациями Института Медицины (A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams et.al., 2011), в которых рекомендуют беременным и кормящим матерям по 600 МЕ/сут., а при наличии у них риска по дефициту витамина D – до 4000 МЕ.

В то же время, другие исследователи (М.И. Балоболкин 1989, А.Ю. Ратнер с соавт. 1992, В.А. Еренков 1994 и др.) указывают на нежелательность назначения больших доз витамина D беременным и кормящим женщинам в первую неделю. По их мнению, витамин D способен кумулировать в организме ребенка, вызывать риск травматизма в родах, увеличивать неонатальную смертность.

Д.Л. Либен и соавт. (2013) утверждают, что материнский гипервитаминоз D вреден для плода и во многом это зависит от чувствительности рецепторов плода (VDR) к витамину D, которая может быть различной в зависимости от чувствительности VDR матери и отца [102]. Д.Л. Либен отмечает, что у новорожденных, имеющих высокую чувствительность VDR (++) к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , материнский гипервитаминоз D приводил к неонатальной смертности.

Но другой точки зрения придерживаются А. Ornoy (1971), М. Holick (2013). Они считают, что плацентарный барьер проходит только витамин D, а его метаболиты, особенно  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  не проходят. Поэтому развитие

гипервитаминоза D у плода вряд ли возможно. При этом подчеркивается негативное влияние дефицита витамин D на эпигенетику плода, развитие неблагоприятных соматических состояний, как у плода, так и у взрослого населения и необходимость проведения антенатальной специфической профилактики рахита разумными дозами витамина D.

Группа экспертов из США, 2011 предполагают, что потребность в витамине D у беременных и кормящих женщин составляет не менее 600 МЕ/сутки и признают, что для поддержания уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в крови выше 30 нг/мл может потребоваться прием, как минимум, 1500-2000 МЕ/сутки витамина D (2A) [174].

Согласно рекомендациям Эндокринологического комитета США каждая кормящая мать с первых дней после родов должна получать витамина D в дозе 500-1000 МЕ до введения витамина ребенку. Затем женщина продолжает получать витамин D на протяжении всего периода кормления грудью в дозе 400-600 МЕ, и желательно на протяжении многих лет [137, 142, 177, 178].

Вопрос о дозе, способах назначения витамина D доношенным новорожденным детям с целью специфической профилактики рахита во многом остается спорным [39, 41, 59, 71, 87, 122, 129]. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в витамине D составляет 400-500 МЕ. Однако по данным Е.В. Неудахина, А.В. Агейкина (2003), частота развития рахита у детей, не получавших профилактическую дозу витамина D, составила 84,6%, получавших 400 МЕ – 80,6%. Использование относительно высоких доз витамина D с профилактической целью не привело к полному исчезновению заболевания, но способствовало увеличению числа случаев гипервитаминоза D [57, 102].

Специфическая постнатальная профилактика рахита в РФ осуществляется в соответствии с методическим письмом МЗ СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» (1990). Согласно данным методическим рекомендациям, оптимальной профилактической дозой витамина D в настоящее время является 500 МЕ, которая назначается доношенным детям с 3-4 недельного возраста, в осенне-зимне-весенний период, в течение первого и второго года жизни. При наличии факторов риска суточная доза витамина D увеличивается до

1000-1500 МЕ [79]. Важное значение в профилактике рахита отводится рациональному вскармливанию ребенка, достаточному пребыванию на свежем воздухе и солнце, правильному воспитанию в благоприятных санитарно-гигиенических условиях. Данные метаанализа работ, посвященных проблеме рахита, свидетельствуют, что наиболее безопасным и эффективным методом специфической профилактики рахита является непрерывно-дробный метод. Это длительное ежедневное введение препарата от 500 до 1000 МЕ в зависимости от состояния ребенка и условий внешней среды [17, 23, 30, 39, 56, 80, 96].

В многочисленных исследованиях показано, что оптимальной дозой витамина D, при которой происходит достаточное усвоение кальция и нормальное физическое развитие ребенка первого года жизни, является 500 МЕ в сутки. При суточной дозе 1500 МЕ рост организма ускоряется, но при этом уменьшается интенсивность нарастания массы тела. Поэтому дозы рекомендуют назначать соразмерно дефициту витамина D [40, 58, 94]. Но в настоящее время отсутствуют работы, посвященные изучению статуса витамина D у российских детей первого года жизни. В связи с чем назрела необходимость проведения таких исследований и разработки новых методических рекомендаций, отражающих современные подходы к профилактике и лечению рахита.

Согласно методическому письму МЗ (1990) для лечения D-дефицитного рахита рекомендуется применение от 2500 до 5000 МЕ витамина D в сутки. Лечение начинается с 2000 МЕ с постепенным увеличением дозы до индивидуальной лечебной, которая применяется в течение 30 – 45 дней. Затем доза витамина D снижается до профилактической (500 МЕ), которая назначается ежедневно в течение 2–3 лет [79].

Однако, до сих пор вопрос об адекватных лечебных дозах витамина D остается спорным. Г.П. Дерябина (1999), Л.В. Камардина (2003), В.И. Струков (2004) рекомендуют при остром течении рахита назначение витамина D в минимальной суточной дозе от 3000 до 5000 МЕ. Аналогичного мнения придерживается П.В.Новиков (2006), считая, что для устранения экзо - и эндогенного дефицита витамина D, его доза должна превышать среднюю

потребность в нем в среднем в 10 раз. Таким образом, полагая, что начальная лечебная доза витамина D должна составлять 4000 - 5000 МЕ в сутки.

У С.В. Мальцева (1997) другая точка зрения. Он рекомендует придерживаться меньших доз витамина D из-за риска передозировки препаратов холекальциферола и больших индивидуальных колебаний порога токсичности витамина D у детей первого года жизни. Так, при рахите I степени им рекомендуется назначать витамин D<sub>3</sub> в дозе 1000 – 1500 МЕ/сутки в течение 30 дней, рахите II степени – 2000 – 2500 МЕ/сутки в течение 30 дней, рахите степени – 3000 – 4000 МЕ/сутки в течение 45 дней до достижения клинико-лабораторной ремиссии [57]. И.Н. Захарова, Н.А. Коровина и соавторы (2010), придерживаются умеренных лечебных доз витамина D, не превышающих 2000 – 4000 МЕ в сутки [23].

В зарубежной литературе встречаются рекомендации по терапии рахита с одномоментным использованием высоких доз холекальциферола (150000 – 160000 МЕ однократно). В исследованиях В. Ozkan (2010) было показано, что внутримышечное введение витамина D в дозе 150000 – 300000 МЕ 1 раз в 6 месяцев является эффективным и безопасным методом терапии заболевания и приводит к быстрому уменьшению клинической симптоматики, нормализации биохимических показателей и исчезновению рентгенологических изменений [201]. Однако в России такие схемы лечения не нашли широкого применения.

В последние годы меняются подходы к назначению витамина D. Предлагается назначать витамин D с учетом потребности в нем по уровню содержанию 25(OH)D<sub>3</sub> в крови. Для детей первого года жизни с недостаточностью витамина D Холик и соавт. (2011) рекомендуют 2000 МЕ/сутки витамина D<sub>2</sub> (витамина D<sub>3</sub>) или 50000МЕ один раз в неделю в течение 6 недель с целью достичь уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в крови выше 30 нг/мл. Далее поддерживающая терапия в дозе 400-1000 МЕ/сутки.(2А). Однако и здесь нет единства. В настоящее время имеется острый дефицит рандомизированных исследований по данным вопросам, и назрела необходимость проведения таких исследований во всех странах с учетом пандемии гиповитаминоза D [174].

Обобщая представленный материал, отражающий современные данные о рахите у доношенных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, можно заключить, что эта проблема освещена недостаточно как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Мало работ посвящено изучению особенностей клинико-биохимических проявлений рахита у детей с транзиторным снижением функции щитовидной железы. Нет работ о влиянии транзиторного неонатального гипотиреоза на кальций-фосфорный обмен и заболеваемость рахитом у детей первого года жизни. Вопросы профилактики и лечения рахита остаются достаточно дискуссионными и отсутствуют работы о тактике ведения и профилактике рахита у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы на первом году жизни. Недостаточно освещена роль щитовидной железы в патогенезе рахита.

Высокая частота заболевания рахитом, несмотря на довольно активную профилактику, требует изучения особенностей метаболизма витамина D и возможных патогенетических механизмов развития рахита у детей с нарушением функции щитовидной железы с целью оптимизации профилактики и лечения заболевания у данного контингента. Предполагается, что есть особые коморбидные состояния – недостаточность щитовидной железы и гиповитаминоз D, эпигенетические нарушения внутриутробного периода, которые и определяют особый этиопатогенез, клинику рахита и требует особого подхода в лечении и профилактике данного заболевания.

На основании изложенного можно полагать, что дальнейшее изучение проблемы рахита у детей первого года жизни с функциональной недостаточностью щитовидной железы, позволит улучшить методы диагностики, профилактики, лечения данной патологии и будет способствовать предотвращению отдаленных последствий дефицитного состояния, снижению риска инвалидизации детского населения.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Методология и материалы исследования**

Исследования проведены с 2009 по 2013 год на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 и педиатрического кабинета катамнеза 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).

Методология исследования спланирована в соответствии с современными требованиями доказательной медицины, исходя из современных принципов научного познания и организовано согласно поставленной цели.

Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного открытого клинического рандомизированного в подгруппах исследования. Объект исследования: рахит, его профилактика и лечение у детей. Предмет исследования: течение, клинико-лабораторные проявления и методы специфической профилактики рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом. При анализе литературных источников, отражающих современные взгляды по изучаемому вопросу, использованы формально-логические методы исследования. Планирование и проведение настоящего исследования осуществлялось на основе общенаучных методов.

Для изучения влияния транзиторной недостаточности щитовидной железы на развитие рахита у доношенных детей первого года жизни на 1 этапе были разработаны методические подходы к проведению исследования. Определены цели, задачи, проведен анализ литературных источников. На 2 этапе осуществлялся набор материала исследования, проводился анализ полученных данных, выполнялся расчет показателей, характеризующих изучаемые

клинические и лабораторные признаки, оценивалась эффективность дифференцированного подхода к профилактике рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. На 3 этапе формировались выводы и разрабатывались рекомендации по оптимизации специфической профилактики рахита у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Исследование проведено в соответствии с национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP), одобренными Российской академией медицинских наук.

Для получения объективных результатов исследования применялись методы клинико-anamnestического анализа, статистической обработки первичного материала, математического анализа изучаемых признаков заболевания и полученных лабораторных данных.

Исходя из численности детей данной возрастной группы (новорожденные и дети первого года жизни) и учитывая уровень статистической значимости исследования, который необходимо достичь ( $p < 0,05$ ), предварительно рассчитали необходимый объем выборки. При неповторном случайном отборе (данные обследования одного ребенка использовали один раз) необходимую численность выборки вычисляли по формуле для средних величин (Полунина Н.В., 2010):

$$n = \frac{t^2 \sigma^2 N}{N \Delta^2 + t^2 \sigma^2}$$

$n$  – необходимая численность выборки;  $t$  – показатель кратности ошибки ( $t$ -критерий);  $\sigma$  - среднее квадратичное отклонение (показатель вариации);  $\Delta$  - размер принимаемой ошибки выборки;  $N$  – численность населения.

При этом считали, что значение  $t$  не должно превышать 1,96 (для вероятности безошибочного прогноза 95%). Значение  $\sigma$  определяли на основании пробного исследования и литературных данных ( $\sigma \leq 20$ ). Размер предельной ошибки выборки  $\Delta$  в соответствии с требованиями к точности исследования принимали за ( $\Delta \leq 5$ ) с вероятностью 0,954. Таким образом, получили, что для производства доказательных выводов необходимый объем выборки должен быть не менее 64 человек, чтобы с вероятностью  $p=0,954$  гарантировать, что

предельная ошибка не превысит 5 единиц. В целом, для решения поставленных задач, в ходе исследования оценивались данные, полученные при обследовании и проспективном наблюдении 167 пар «мать - дитя». Следовательно, исходя из проведенных расчетов, объем наблюдений был достаточным.

Критерии включения в программу исследования составили доношенные новорожденные (срок гестации от 37 до 42 недель, вес  $\geq 2500,0$ , рост  $\geq 45$  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  $\leq 2500$ г, ростом  $\leq 45$  см); нежелание участвовать в исследовании.

С целью изучения влияния транзиторного снижения функции щитовидной железы на развитие рахита у доношенных детей первого года жизни, 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 качестве контроля использовались клиничко-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  $25(\text{OH})\text{D}_3$  30–70 нг/мл), отсутствие видимых признаков рахита. Критериями исключения из группы контроля являлись: наличие транзиторного неонатального гипотиреоза, недостаточности витамина D (содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  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.

Группы детей формировались из числа пациентов, поступивших на второй этап выхаживания в ГБУЗ ПОДКП из родильных домов и детских поликлиник города. Все дети находились на естественном вскармливании в течение первых 4–6 месяцев жизни. Наблюдались с момента поступления в стационар и после выписки в амбулаторно-поликлинических условиях в течение первого года

жизни. Комплексная сравнительная оценка их состояния проводилась в 1, 3, 6, 9, 12 месяцев. При этом осмотры и обследования приближались к датам их рождения  $\pm 3$  дня. Всего обследовано в возрасте 1 месяца 167 человек, в 3 месяца – 167, в 6 месяцев – 153, в 9 месяцев – 135, в 12 месяцев – 126 человек.

Контингент детей в сравниваемых группах был сопоставим по гестационному возрасту, массе и длине тела, состоянию после рождения, течению неонатального периода, сопутствующей патологии. Как видно из таблицы 1, гестационный возраст в группах колебался от 37 до 42 недель, масса тела при рождении от 2790 до 4200 г, длина тела от 45 до 55 см. При сравнении средних значений ( $M \pm m$ ) данных показателей в группах статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по гестационному возрасту, массе и длине тела при рождении,  $M \pm m$

Количество детей	Группы наблюдаемых детей					
	основная (n=66)		сравнения (n=68)		контроль (n=33)	
Параметры	$M \pm m$	min-max	$M \pm m$	min-max	$M \pm m$	min-max
Гестационный возраст, нед	$39,0 \pm 0,08$	38 - 40	$39,5 \pm 0,07$	38 - 41	$39,27 \pm 0,20$	37 - 42
Масса тела при рождении, г	$3466,6 \pm 36,6$	2800 - 4200	$3682,5 \pm 36,6$	2750 - 4180	$3370,6 \pm 48,9$	2790 - 3960
Длина тела при рождении, см	$50,3 \pm 0,08$	49 - 52	$50,5 \pm 1,18$	47 - 53	$51 \pm 0,41$	45 - 55

Примечание: n- число наблюдений; различия между показателями в сравниваемых группах статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

По половому признаку из 66 человек основной группы мальчики составили 48% (n=32; 95% ДИ: 36,84-60,28), девочки – 52% (n=34; 95% ДИ: 39,72-63,16). В группе сравнения из 68 человек на долю мальчиков приходилось 47% (n=32; 95% ДИ: 35,67-58,76), девочек – 53% (n=36; 95% ДИ: 41,24-64,33). В контрольной группе из 33 детей мальчики составили 48% (n=16; 95% ДИ: 32,5-64,78), девочки – 52% (n=17; 95% ДИ: 35,22–67,5). В сельской местности проживали 15 (23%; 95%

ДИ: 14,29-34,17) детей основной группы, 18 (26%; 95% ДИ: 17,45-38,01) – группы сравнения и 10 (30%; 95% ДИ: 17,37-47,34) детей КГ. Городские жители преобладали и составили соответственно: 51 (77%; 95% ДИ: 65,83-85,71) детей в основной группе, 50 (74% 95% ДИ: 61,99-82,55) в группе сравнения и 23 (70%; 95% ДИ: 52,66-82,63) в КГ. Таким образом, распределение наблюдаемых детей в группах по половому признаку и месту проживания не имело значимых различий ( $p>0,05$ ).

Оценку по шкале Апгар при рождении в 8-9 баллов имели 54 ребенка 82% (95% ДИ: 70,86-89,28) основной группы, 58 новорожденных 85% (95% ДИ: 75,00-91,81) группы сравнения и 29 детей 88% (95% ДИ: 72,68-95,18) группы контроля ( $p>0,05$ ). Свыше 90% новорожденных детей в сравниваемых группах получали грудь матери с первых суток жизни. Два ребенка из состава КГ 6% (95% ДИ: 1,68-19,61) приложены к груди на вторые сутки жизни, 3 детей 4% (95% ДИ: 1,51-12,18) из группы сравнения на 2-4 сутки. В основной группе 4 человека 6% (95% ДИ: 2,38-14,57) грудь матери получали со вторых суток и двое детей 3% (95% ДИ: 0,83-10,39), в связи с ОРВИ и состоянием матерей были приложены к груди на 4-е сутки жизни. Имеющиеся различия в сравниваемых группах не достоверны ( $p>0,05$ ). Все наблюдаемые дети находились на естественном вскармливании не менее первых четырех - шести месяцев жизни, а затем на смешанном.

Период ранней адаптации в роддоме протекал без особенностей у 35% ( $n=23$ ; 95% ДИ: 24,48-46,89) детей основной группы, 38% ( $n=26$ ; 95% ДИ: 27,61-50,12) новорожденных группы сравнения и у 55% ( $n=18$ ; 95% ДИ: 37,99-70,16) детей контрольной группы, среднетяжело соответственно: у 62% ( $n=41$ ; 95% ДИ: 50,06-72,85), 59% ( $n=40$ ; 95% ДИ: 46,96-69,74), 42% ( $n=14$ ; 95% ДИ: 27,23-59,19) детей ( $p>0,05$ ). В 3% случаях в наблюдаемых группах отмечалось тяжелое течение. Таким образом, по характеру течения ранней адаптации у детей в неонатальном периоде сравниваемые группы были сопоставимы между собой.

Согласно данным таблицы 2, среди сопутствующей патологии в периоде новорожденности отмечалось преобладание церебральной ишемии легкой степени (в виде локальных уплотнений субкортикальных и перивентрикулярных

областей, ПИВК I ст. по данным нейросонографии) и неонатальной желтухи и в меньшем проценте случаев функционального нарушения кишечника со склонностью к запорам, ОРВИ ринофарингита, но частота сопутствующих заболеваний у детей в сравниваемых группах не имела значимых различий между собой ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

Характеристика сопутствующих заболеваний у детей в периоде новорожденности в группах

Количество детей	Группы наблюдаемых детей					
	основная (n=66)		сравнения (n=68)		контроль (n=33)	
Сопутствующие заболевания	abc / %	95% ДИ	abc / %	95% ДИ	abc / %	95% ДИ
Неонатальная желтуха	32 / 49	36,84-60,28	30 / 44	32,95-55,92	13 / 39	24,68-56,31
Церебральная ишемия I ст.	48 / 73	60,96-82	47 / 69	57,37-78,83	22 / 67	49,61-80,25
Дисбиоз кишечника, запоры	11 / 17	9,57-27,43	5 / 7	3,18-16,08	5 / 15	6,65-30,92
ОРВИ ринофарингит	9 / 14	7,35-23,93	9 / 13	7,13-23,29	4 / 12	4,82-27,32

Примечание: n- число наблюдений; различия между показателями в сравниваемых группах статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Контингент матерей в группах наблюдаемых детей был сопоставим по возрастным характеристикам, акушерскому анамнезу, течению периода беременности и родов, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, социальному статусу. Наибольшая частота родов у матерей наблюдаемых детей в основной группе и группе сравнения приходилась на возраст от 24 до 28 лет: 45% (n=30; 95% ДИ: 34,02-57,38) и 41% (n=28; 95% ДИ: 30,26-53,04) женщин ( $p > 0,05$ ). В группе контроля соответственно отмечалась в возрасте от 18 до 23 лет и составила 46% (n=15; 95% ДИ: 29,84-62,01). Возрастной состав женщин старше 38 лет в группах регистрировался в единичных 3% и 5% случаях и значимо не различался ( $p > 0,05$ ). Первородящие матери в основной группе составили 62% (n=41; 95% ДИ: 50,06-72,85), в группе сравнения- 66%

(n=45; 95% ДИ: 54,34-76,29) и группе контроля 64% (n=21; 95% ДИ: 46,42-77,82) женщин ( $p>0,05$ ). Повторные роды отмечались соответственно: в 29% (n=19; 95% ДИ: 19,27-40,64), 30% (n=20; 95% ДИ: 19,92-41,10), 27% (n=9; 95% ДИ: 15,07-44,21) случаях ( $p>0,05$ ). В контрольной группе 8 женщин 24% (95% ДИ: 12,83-41,02) относились к поздним первородящим матерям, в группе сравнения данный показатель соответствовал 21% (n=14; 95% ДИ: 12,68-31,64), в основной группе – 26% (n=17; 95% ДИ: 16,75-37,44). Имеющиеся различия не значимы ( $p>0,05$ ).

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения проводилось у 14 из 66 матерей 21% (95% ДИ: 13,08-32,51) основной группы, 15 из 68 женщин 22% (95% ДИ: 13,85-33,26) группы сравнения и у 5 из 33 матерей 15% (95% ДИ: 6,65-30,92) группы контроля. Предшествующие аборт в анамнезе в основной группе выявлены у 28 человек 42% (95% ДИ: 31,24-54,44), выкидыши у 11 - 17% (95% ДИ: 9,57-27,43), бесплодие у 7 женщин 11% (95% ДИ: 5,24-20,32). В группе сравнения аборт отмечались у 28 матерей 41% (95% ДИ: 30,26-53,04), выкидыши у 9 женщин 13% (95% ДИ: 7,13-23,29), бесплодие – 5 человек 7% (95% ДИ: 3,18-16,08). В КГ аборт в анамнезе встречались у 8 женщин 24% (95% ДИ: 12,83-41,02), самопроизвольные выкидыши у 4-х 12% (95% ДИ: 4,82-27,32), бесплодие у 2 человек 6% (95% ДИ: 1,68-19,61). При сравнении полученных данных в группах статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Токсикоз I половины беременности отмечался у 29 (44%; 95% ДИ: 32,63-55,92) женщин основной группы, 25 (37%; 95% ДИ: 26,30-48,64) группы сравнения и 12 (36%; 95% ДИ: 22,18-53,38) матерей контрольной группы ( $p>0,05$ ). Угроза прерывания беременности у матерей в сравниваемых группах встречалась приблизительно с одинаковой частотой и составила 45% (n=30; 95% ДИ: 34,02-57,38) в основной группе, 41% (n=28; 95% ДИ: 30,26-53,04) в группе сравнения и 39% (n=13; 95% ДИ: 24,68-56,31). Гестоз легкой степени во II половине беременности выявлялся у 55% женщин (n=36; 95% ДИ: 42,62-65,98) основной группы, 50% матерей (n=34; 95% ДИ: 38,44-61,56) группы сравнения и 33% (n=11; 95% ДИ: 19,75-50,39) группы контроля, но при сравнении результатов достоверных различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Генитальная патология в виде

кольпита, эрозии шейки матки отмечалась у 32% (n=21; 95% ДИ: 21,85-43,79) матерей основной группы, 26% (n=18; 95% ДИ: 17,45-38,01) группы сравнения и 27% (n=9; 95% ДИ: 15,07-44,21) женщин КГ ( $p>0,05$ ). Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по данным акушерского анамнеза и течению беременности у матерей наблюдаемых детей.

Респираторно-вирусную инфекцию во время беременности перенесли 20 женщин основной группы и группы сравнения, что составило соответственно: 29% (95% ДИ: 19,92-41,10) и 30% (95% ДИ: 20,55-42,22) против 9 человек 27% (95% ДИ: 15,07-44,21) группы контроля ( $p>0,05$ ). Заболевание мочевой системы в анамнезе встречалось у 10 матерей 15% (95% ДИ: 8,44-25,69) основной группы, 12 человек 18% (95% ДИ: 10,40-28,36) группы сравнения и не значимо реже у 3 женщин 9% (95% ДИ: 3,14-23,57) контрольной группы ( $p>0,05$ ). Вегетососудистая дистония отмечалась у 18% (n=12; 95% ДИ: 10,72-29,14) матерей основной группы, 19% (n=13; 95% ДИ: 11,53-30,01) группы сравнения и 15% (n=5; 95% ДИ: 6,65-30,92) группы контроля. Анемия легкой степени во время беременности выявлялась у 14 % (n=9; 95% ДИ: 7,35-23,93) женщин основной группы, 12% (n=8; 95% ДИ: 6,08-21,53) группы сравнения против 9% (n=3; 95% ДИ: 3,14-23,57) человек КГ ( $p>0,05$ ). Небольшое увеличение щитовидной железы без нарушения её функции (эутиреоидный зоб I – II степени) во время беременности встречалось с небольшой частотой у 10% (n=7; 95% ДИ: 5,07-19,75) женщин группы сравнения, 12% (n=4; 95% ДИ: 4,82-27,32) человек КГ, 15% (n=10; 95% ДИ: 8,44-25,69) матерей основной группы, не имея значимых различий ( $p>0,05$ ). Таким образом, по характеру распределения экстрагенитальной патологии у матерей во время беременности группы были однородны между собой.

В основной группе высшее образование имели 34 из 66 матерей (52%; 95% ДИ: 39,72-63,16), среднее профессиональное 20 (30%; 95% ДИ: 20,55-42,22), среднее 12 человек (18%; 95% ДИ: 10,72-29,14). В группе сравнения из 68 матерей с высшим образованием находилось 36 женщин (53%; 95% ДИ: 41,24-64,33), со средним профессиональным - 21 (31%; 95% ДИ: 21,17-42,63) и средним - 11 человек (16%; 95% ДИ: 9,28-26,69). В контрольной группе достоверных различий

не выявлено ( $p>0,05$ ). Из 33 человек высшее образование имели 16 матерей (49%; 95% ДИ: 32,5-64,78), среднее профессиональное 12 (36%; 95% ДИ: 22,18-53,38), среднее 5 человек (15%; 95% ДИ: 6,65-30,92). Брак был зарегистрирован у 61 (92%; 95% ДИ: 83,46-96,72) женщины основной группы, 62 (91%; 95% ДИ: 82,06-95,90) матерей группы сравнения и у 31 (94 %; 95% ДИ: 80,39-98,32) женщины группы контроля. При сравнении результатов значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). На профессиональные вредности во время беременности, в основном работу за компьютером, обратили внимание 20% ( $n=13$ ; 95% ДИ: 11,89-30,84) женщин основной группы, 22% ( $n=15$ ; 95% ДИ: 13,85-33,26) группы сравнения и 18% ( $n=6$ ; 95% ДИ: 8,61-34,39) матерей контрольной группы. Нарушения в режиме дня: недостаток сна и пребывания на свежем воздухе выявлено у 12 (18%; 95% ДИ: 10,72-29,14) человек основной группы, 11 женщин (16%; 95% ДИ: 9,28-26,69) группы сравнения и у 3 (9%; 95% ДИ: 3,14-23,57) матерей КГ ( $p>0,05$ ). Однообразное питание во время беременности и недостаточное употребление молочных продуктов, рыбы, мяса, отмечено у 29 из 66 женщин (44%; 95% ДИ: 32,63-55,92) основной группы и у 29 из 68 женщин (43%; 95% ДИ: 31,6-54,49) группы сравнения. В контрольной группе на неправильное питание указало 9 из 33 женщин (27%; 95% ДИ: 15,07-44,21), но при сравнении результатов значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по социальному анамнезу матерей.

Препараты йода и йодсодержащие витамины во время беременности получали 55% ( $n=36$ ; 95% ДИ: 42,62-65,98) человек основной группы, 57% ( $n=39$ ; 95% ДИ: 45,51-68,40) женщин группы сравнения и 58% ( $n=19$ ; 95% ДИ: 40,81-72,77) матерей группы контроля ( $p>0,05$ ). Витамин D во время беременности в составе поливитаминовых комплексов принимали 37 (56%; 95% ДИ: 44,08-67,37) матерей основной группы и 40 (59%; 95% ДИ: 46,96-69,74) женщин группы сравнения ( $p>0,05$ ). В группе контроля антенатальную специфическую профилактику рахита получили 30 из 33 матерей, что составило 91% (95% ДИ: 76,43-96,86). Как видно, поэтому признаку группы были неоднородны. ( $p<0,05$ ). На протяжении третьего триместра беременности, несмотря на проводимую

специфическую антенатальную профилактику рахита, у 36% (95% ДИ: 44,08-67,37) женщин основной группы и у 32% (95% ДИ: 46,96-69,74) группы сравнения наблюдались симптомы кальциевой недостаточности различной степени выраженности (парестезии, судорожные подергивания в икроножных мышцах). Матери контрольной группы данных жалоб не предъявляли.

Таким образом, обобщая представленный материал, можно отметить, что состав детей в сравниваемых группах был, сопоставим по гестационному возрасту, массе и длине тела, оценке по шкале Апгар и состоянию после рождения, течению неонатального периода, сопутствующей патологии. Дети в наблюдаемых группах в течение первого полугодия находились на грудном вскармливании, имели одинаковые социально-бытовые условия.

Контингент матерей в группах наблюдаемых детей был сопоставим по возрастным характеристикам, социальному, акушерскому анамнезу, соматическому статусу, течению периода беременности и родов, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Матери наблюдаемых детей имели беременность и роды без патологии. Во всех группах в программу исследования включены женщины без заболеваний опорно-двигательного аппарата, ревматических и эндокринных болезней, без тяжелой соматической патологии, которая определялась вне обострения. Учитывался наследственный фактор с исключением в семейном анамнезе болезней костной системы генетической природы. Витамин D в составе поливитаминных комплексов (Витрум Пренаталь (400 МЕ), Элевит (500 МЕ), Компливит мама (250 МЕ)) во время беременности получили 64% (107) наблюдаемых женщин. Йодную профилактику проводили 56% (94) матерей.

Специфическая постнатальная профилактика рахита в группах осуществлялась согласно действующим рекомендациям МЗ СССР (1990). Витамина D назначался в дозе 500 МЕ в сутки ежедневно с 3-4 недельного возраста, сезонно (с сентября по май). Дети основной группы (с ТНГ) 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 (рис.1).



Рис. 1. Дизайн и рандомизация исследования по разработки способов рациональной специфической профилактики рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом

**А подгруппа** – 20 детей и их матерей, где дети получали специфическую профилактику рахита водным раствором витамина D<sub>3</sub> (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 D<sub>3</sub> 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». Дети, находящиеся на естественном вскармливании, с 3-4-х недель жизни получали витамин D<sub>3</sub> (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 Кальцемин 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.

Все наблюдаемые дети в подгруппах были доношенными, имели массу тела от 2800 до 4200 г, длину от 47 до 52 см и не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ).

По половому составу и соотношению мальчиков и девочек подгруппы А, В, С значимо не различались между собой (табл.3).

В зависимости от места проживания в наблюдаемых подгруппах преобладали городские жители ( $p > 0,05$ ). Подавляющее большинство новорожденных детей в подгруппах имело оценку по шкале Апгар 8-9 баллов. Оценка при рождении в 6–7 баллов выявлялась у 3 детей 15% (95% ДИ: 5,24-36,04) подгруппы А, 4 человек 18% (95% ДИ: 7,31-38,51) подгруппы В и статистически не значимо у 5 новорожденных 21% (95% ДИ: 9,24-40,47) подгруппы С ( $p > 0,05$ ). Основная масса детей в подгруппах прикладывалась к груди с первых суток. В связи с ОРВИ и состоянием матерей, 5% детей подгрупп А, В и 16% новорожденных подгруппы С были приложены к груди на 2-4 сутки жизни ( $p > 0,05$ ). Период адаптации в подгруппе А протекал удовлетворительно у 35% ( $n=7$ ; 95% ДИ: 18,12-456,71) детей, среднетяжело у 60% ( $n=12$ ; 95% ДИ: 38,66-78,12) и у 1 ребенка 5% (95% ДИ: 0,89-23,61) тяжело. У детей подгруппы В соответственно: у 36% ( $n=8$ ; 95% ДИ: 19,73-57,04), 59% ( $n=13$ ; 95% ДИ: 38,73-76,74) и 5% ( $n=1$ ; 95% ДИ: 0,81-21,8). Течение периода новорожденности в подгруппе С значимо не различалось и протекало в удовлетворительном

состоянии у 33% (n=8; 95% ДИ: 17,97-53,29) детей и среднетяжело у 67% (n=16; 95% ДИ: 46,71-82,03) новорожденных (p>0,05).

Таблица 3

Распределение детей в подгруппах А, В, С по полу, месту проживания, оценке по шкале Апгар при рождении и срокам прикладывания к груди

Количество детей	Подгруппы наблюдаемых детей					
	А (n=20)		В (n=22)		С (n=24)	
Параметры	abc / %	95% ДИ	abc / %	95% ДИ	abc / %	95% ДИ
Девочки	11 / 55	34,21-74,18	10 / 45	26,92-65,34	13 / 54	35,08-72,11
Мальчики	9 / 45	25,82-65,79	12 / 55	34,66-73,08	11 / 46	27,89-64,92
Сельские жители	6 / 30	14,55-51,90	6 / 27	13,15-48,15	3 / 12,5	4,34-31,00
Городские жители	14 / 70	48,10-85,45	16 / 73	51,85-86,85	21 / 87,5	69,00-95,66
Оценка по шкале Апгар при рождении 8 – 9 баллов	17 / 85	63,96-94,76	18 / 82	61,49-92,69	19 / 79	59,53-90,76
6 – 7 баллов	3 / 15	5,24-36,04	4 / 18	7,31-38,51	5 / 21	9,24-40,47
Прикладывание к груди: с 1-х сут	19 / 95	76,39-99,11	21 / 95	78,20-99,19	20 / 84	64,14-93,32
Со 2-4 - х сут	1 / 5	0,89-23,61	1 / 5	0,81-21,80	4 / 16	6,68-35,86

Примечание: n- число наблюдений; различия между показателями в сравниваемых группах статистически не значимы (p>0,05).

Таким образом, наблюдаемые подгруппы детей были сопоставимы по половому признаку, месту проживания, оценке по шкале Апгар при рождении, срокам прикладывания к груди и течению неонатального периода.

Из сопутствующей патологии в периоде новорожденности у детей в подгруппах преобладали церебральная ишемия легкой степени тяжести и неонатальная желтуха. Церебральная ишемия I степени встречалась практически с одинаковой частотой и составила: 15 (75%; 95% ДИ: 53,13-88,81) в А, 16 (73%; 95% ДИ: 51,85-86,85) в В и 17 (71%; 95% ДИ: 50,83-85,08) в С подгруппах. Неонатальная желтуха отмечалась у 10 (50%; 95% ДИ: 29,93-70,07) детей

подгруппы А, 12 (55%; 95% ДИ: 34,66-73,08) подгруппы В и 10 (42%; 95% ДИ: 24,47-61,17) человек подгруппы С ( $p>0,05$ ). Склонность к запорам выявлялась у 3 (15%; 95% ДИ: 5,24-36,04) детей подгруппы А и у 4 человек подгрупп В и С, что составило 18% (95% ДИ: 7,31-38,51) и 17% (95% ДИ: 6,68-35,86) соответственно ( $p>0,05$ ). ОРВИ ринофарингит в неонатальном периоде перенесли 2 ребенка (10%; 95% ДИ: 2,79-30,10) из А подгруппы, 3 детей (14%; 95% ДИ: 4,75-33,34) из В и 4 (17%; 95% ДИ: 6,68-35,86) человека из подгруппы С. Значимость различий не установлена ( $p>0,05$ ), что свидетельствует об однородности наблюдаемых подгрупп по структуре и частоте сопутствующей патологии у детей.

Наибольшее количество матерей в изучаемых подгруппах находилось в возрасте от 24 до 28 лет и составило: 50% ( $n=10$ ; 95% ДИ: 29,93-70,07) в подгруппе А, 45% ( $n=10$ ; 95% ДИ: 26,92-65,34) в подгруппе В и 42% ( $n=10$ ; 95% ДИ: 24,47-61,17) в подгруппе С ( $p>0,05$ ). До 33 лет в подгруппе А состояло 15% ( $n=3$ ; 95% ДИ: 5,24-36,04) женщин, в подгруппе В – 18% ( $n=4$ ; 95% ДИ: 7,31-38,51) и незначимо больше 29% ( $n=7$ ; 95% ДИ: 14,92-49,17) матерей в подгруппе С ( $p>0,05$ ). Женщины в возрасте старше 38 лет встречались в единичных случаях с одинаковой частотой ( $p>0,05$ ). Таким образом, по возрасту матерей подгруппы были сравнимаемыми.

Характеризуя акушерский анамнез матерей в подгруппах, можно отметить, что первородящие составили 65% ( $n=13$ ; 95% ДИ: 43,29-81,88) в подгруппе А, 68% ( $n=15$ ; 95% ДИ: 47,32-83,64) в подгруппе В и 54% ( $n=13$ ; 95% ДИ: 35,08-72,11) в подгруппе С ( $p>0,05$ ). Вторые роды отмечались у 5 матерей в подгруппах А 25% (95% ДИ: 11,19-46,87) и В 23% (95% ДИ: 10,12-43,44), и у 9 женщин 37,5% (95% ДИ: 21,16-57,29) в подгруппе С. Третьи и последующие роды соответственно: у 10% ( $n=2$ ; 95% ДИ: 2,79-30,10), 9% ( $n=2$ ; 95% ДИ: 2,53-27,81) и у 8,5% ( $n=2$ ; 95% ДИ: 2,31-25,84) матерей ( $p>0,05$ ). Оперативное родоразрешение получили 4 женщины 20% (95% ДИ: 8,07-41,60) подгруппы А, 5 матерей подгрупп В и С соответственно: 23% (95% ДИ: 10,12-43,44) и 21% (95% ДИ: 9,24-40,47). Таким образом, по акушерскому анамнезу подгруппы были сопоставимы между собой ( $p>0,05$ ).

Течение периода беременности у матерей в подгруппах сопровождалось развитием токсикоза I половины, который выявлялся у 8 из 20 женщин (40%; 95% ДИ: 21,88-61,34) подгруппы А, 10 из 22 (45%; 95% ДИ: 26,92-65,34) подгруппы В и 11 из 24 матерей (46%; 95% ДИ: 27,89-64,92) подгруппы С. Гестоз легкой степени тяжести наблюдался у 10 человек (50%; 95% ДИ: 29,93-70,07) в подгруппе А и у 13 матерей подгрупп В (59%; 95% ДИ: 38,73-76,74) и С (54%; 95% ДИ: 35,08-72,11). Значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Угроза прерывания во время беременности отмечалась у 11 матерей (55%; 95% ДИ: 34,21-74,18) подгруппы А, 9 (41%; 95% ДИ: 23,26-61,27) женщин подгруппы В и 10 человек (42%; 95% ДИ: 24,47-61,17) подгруппы С ( $p>0,05$ ). Генитальная патология в виде кольпита встречалась у 6 (30%; 95% ДИ: 14,55-51,90) женщин подгруппы А, 7 (32%; 95% ДИ: 14,74-54,89) матерей подгруппы В, 8 (33%; 95% ДИ: 17,97-53,29) подгруппы С. Значимых различий при сравнении результатов в подгруппах не выявлено ( $p>0,05$ ).

ОРВИ во время беременности перенесли 30% матерей ( $n=6$ ; 95% ДИ: 14,55-51,90) подгруппы А, 32% ( $n=7$ ; 95% ДИ: 16,36-52,68) подгруппы В и 29% ( $n=7$ ; 95% ДИ: 14,92-49,17) подгруппы С. Заболевания мочевой системы наблюдались у 15% женщин ( $n=3$ ; 95% ДИ: 5,24-36,04) подгруппы А, 14% ( $n=3$ ; 95% ДИ: 4,75-33,34) подгруппы В и 17% ( $n=4$ ; 95% ДИ: 6,68-35,86) подгруппы С. Развитие анемии легкой степени выявлялось с одинаковой частотой (у 4 матерей соответственно: 20%, 18%, 17% случаях), не имея значимых различий ( $p>0,05$ ). Наличие эутиреоидного состояния наблюдалось у 15% матерей ( $n=3$ ; 95% ДИ: 5,24-36,04) подгруппы А, 14% ( $n=3$ ; 95% ДИ: 4,75-33,34) подгруппы В и 17% ( $n=4$ ; 95% ДИ: 6,68-35,86) подгруппы С. Таким образом, по течению беременности и распределению экстрагенитальной патологии у матерей подгруппы были сравниваемыми.

Высшее образование имело 50% матерей ( $n=10$ ; 95% ДИ: 29,93-70,07) в подгруппах А и В ( $n=11$ ; 95% ДИ: 30,72-69,28) и 54% ( $n=13$ ; 95% ДИ: 35,08-72,11) в подгруппе С. Среднее специальное образование соответственно: 35% ( $n=7$ ; 95% ДИ: 18,12-56,71) женщин в А, 32% ( $n=7$ ; 95% ДИ: 16,36-52,68) в В и 25% ( $n=6$ ;

95% ДИ: 12,00-44,90) матерей в С ( $p>0,05$ ). Брак зарегистрирован более чем у 90% женщин в наблюдаемых подгруппах. Частое пребывание за компьютером отметили 20% ( $n=4$ ; 95% ДИ: 8,07-41,60) и 18% ( $n=4$ ; 95% ДИ: 7,31-38,51) матерей из А и В подгрупп и 21% ( $n=5$ ; 95% ДИ: 9,24-40,47) женщин из подгруппы С ( $p>0,05$ ). Несбалансированное питание во время беременности установлено у 9 (45%; 95% ДИ: 25,82-65,79) матерей подгруппы А, 10 человек подгрупп В (45%; 95% ДИ: 26,92-65,34) и С (42%; 95% ДИ: 24,47-61,17). Неспецифические симптомы кальциевой недостаточности (парестезии, боли в позвоночнике, костях таза, подергивания в икроножных мышцах) были отмечены у 7 из 20 наблюдаемых матерей 35% (95% ДИ: 18,12-56,71) подгруппы А, 8 из 22 женщин 36% (95% ДИ: 19,73-57,04) В подгруппы и 9 из 24 человек 37,5% (95% ДИ: 21,16-57,29) подгруппы С ( $p>0,05$ ). Следовательно, матери изучаемых подгрупп по социальному анамнезу были сопоставимы между собой.

Профилактический прием йодсодержащих препаратов и витамина D в составе поливитаминовых комплексов получили во время беременности 55% ( $n=11$ ; 95% ДИ: 34,21-74,18) матерей подгруппы А и 54,5% ( $n=12$ ; 95% ДИ: 34,66-73,08) женщин подгруппы В ( $p>0,05$ ). В подгруппе С антенатальная специфическая профилактика рахита проведена у 58% ( $n=14$ ; 95% ДИ: 38,83-75,53) матерей. Йодную профилактику получили 54% ( $n=13$ ; 95% ДИ: 35,08-72,11) женщин. По частоте применения с профилактической целью препаратов йода и витамина D во время беременности, матери в наблюдаемых подгруппах не отличались между собой ( $p>0,05$ ).

Обобщая представленный материал, важно отметить, что наблюдаемые дети в сравниваемых подгруппах и состав их матерей были однородны и сопоставимы по основным возрастным, антропометрическим, социально-бытовым характеристикам, акушерскому анамнезу, соматическому статусу и сопутствующей патологии.

## 2.2. Методы исследования

В соответствии с поставленными задачами, проводилось динамическое обследование детей, которое осуществлялось по общепринятым стандартам с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования и включало:

1. Изучение пренатального анамнеза (данные акушерского, генетического, социального анамнеза матерей, течение периода беременности и родов, оценка новорожденного по шкале Апгар, характеристика состояния здоровья детей после рождения, оценка течения неонатального периода);

2. Оценку физического и нервно-психического развития детей в эпикризные сроки (1, 3, 6, 9, 12 месяцев), с учетом степени выраженности клинических проявлений рахита со стороны костно-мышечной и нервной систем;

3. Консультации врачей узких специальностей (невролога, эндокринолога, окулиста, хирурга), с учетом динамики заболевания;

4. Лабораторные методы исследования: проведение клинического анализа крови, мочи; биохимическое определение в сыворотке крови уровня кальция общего, кальция ионизированного, неорганического фосфора и активности щелочной фосфатазы; определение содержания тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови (ТТГ, Т<sub>4</sub>св.); исследование уровня кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови (паратгормона, кальцитонина) и 25-гидроксиколекальциферола;

5. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование внутренних органов, головного мозга, щитовидной железы, при необходимости рентгенография костной системы у детей.

Сведения о каждом ребенке заносились в специально разработанную карту, включающую паспортную часть, данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторных, инструментальных исследований, сведения о проведенном лечении и наблюдении в катамнезе.

У всех матерей наблюдаемых детей изучался анамнез жизни, состояние здоровья до беременности. Оценивался акушерский анамнез, количество предыдущих беременностей и их исход, особенности течения данной беременности, перенесенные заболевания во время беременности, экстрагенитальная патология, способы родоразрешения. Уточнялось наличие патологии со стороны щитовидной железы (лабораторные нарушения гормонального профиля и ультразвуковые признаки тиреоидной патологии), прием йодсодержащих препаратов во время беременности. Определялся психоэмоциональный статус матерей, признаки гипокальциемического синдрома во время беременности и наличие антенатальной специфической и неспецифической профилактики рахита. Сведения заносились в специально разработанную индивидуальную карту пары «мать – дитя».

При комплексном клиническом обследовании детей учитывался вес, рост ребенка, окружность головы, груди, размеры большого родничка, плотность костей черепа, развитие моторно-статических функций, состояние различных органов и систем. В процессе наблюдения за детьми обращалось внимание на условия быта, соблюдение правильного режима вскармливания, воспитания в семье, ухода за ребенком, пребывание на воздухе, своевременное введение прикорма, выполнение матерью в домашних условиях массажа, гимнастики.

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 установлении клинических форм рахита были использованы анамнестические, клинические, биохимические, рентгенологические данные обследования. Клинический диагноз рахита устанавливался при наличии не менее 2-3 типичных признаков, а при наличии симптоматики переходных форм (рахит I-II, II-III) диагноз относился к более легкой степени [10, 22, 39, 51, 62, 71, 77].

В начальном периоде рахита учитывались симптомы со стороны вегетативной нервной системы: появление раздражительности, пугливости, общего беспокойства в поведении ребенка, потливости, облысения затылка, нарушение сна и только начинающиеся изменения со стороны костной системы в виде незначительного размягчения краев большого родничка, повышенную податливость костей по ходу черепных швов.

В периоде разгара отмечались более выраженные, нарастающие проявления со стороны нервной системы и формирование заметных костных изменений, в первую очередь черепа (краниотабес, симптом Лепского, уплощение затылка, увеличение лобных, теменных бугров и т.д.). Обращалось внимание на деформации грудной клетки, появление реберных четок, мышечной гипотонии, увеличения печени, селезенки и других отклонений в состоянии здоровья ребенка.

В период реконвалесценции выявлялось: уплотнение краев большого родничка, уменьшение или исчезновение краниотабеса, восстановление статических функций и нормализация функций нервной системы, внутренних органов и других сдвигов, свидетельствующих об обратном развитии симптомов рахита, что выявлялось в ходе клинических наблюдений.

Рахит I степени диагностировался у детей с умеренными нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной системы, с начальными слабо выраженными признаками рахита со стороны костной системы (небольшое размягчение, податливость краев большого родничка).

Рахит II степени выставлялся детям с выраженными изменениями со стороны костной системы, не менее чем в 2–3 отделах (формирование теменных бугров, рахитических «четок» на ребрах, деформации грудной клетки). А также с изменениями со стороны мышечной, нервной и кровеносной систем, с нарушением функции внутренних органов, анемией, выраженной гипотонией мышц и некоторым отставанием в моторном развитии.

Острое течение рахита устанавливалось при быстром, манифестном нарастании симптомов заболевания, чаще в первом полугодии, с преобладанием процессов остеомалации над процессами остеонной гиперплазии.

Подострое течение рахита имело место при медленном развитии заболевания, преимущественно во втором полугодии, с преобладанием симптомов остеонной гиперплазии над симптомами размягчения костей [77].

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.

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

Для подтверждения диагноза рахита учитывали данные биохимического исследования содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы, кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови. Лабораторные исследования проводили в клинической лаборатории ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова под

руководством заведующей лабораторией О.В. Филипповой и в ООО «Лабораторная диагностика» (главный врач О.Н. Федорова) г. Пензы. Забор крови производился опытной процедурной медсестрой путем венопункции локтевой вены ребенка с соблюдением всех санитарно-гигиенических норм и правил (стерильный материал, одноразовые шприцы и иглы). Безопасность проводимого обследования обеспечивалась тем, что дети находились под наблюдением и контролем медицинского персонала, при заборе анализов соблюдались меры по профилактике гипотермии, использовались высокотехнологические методики, позволяющие проводить исследование в минимальном объеме крови. Время от момента взятия крови до доставки в лабораторию не превышало 30-45 минут.

Лабораторное исследование общего кальция, неорганического фосфора, активности 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. Концентрации кальция общего, кальция ионизированного, неорганического фосфора и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови оценивали с учетом возраста ребенка и референтных показателей данных стандартных наборов [108].

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 (АКСНТЕСТ–25ОНvitaminD) 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 [19, 84].

В связи с тем, что при рахите имеет место нарушения в белковом обмене, у большинства детей определяли содержание общего белка, белковых фракций, уровней трансаминаз, общего билирубина и его фракций (на автоматизированном биохимическом анализаторе «Олимпус АУ-400» методом фотокалориметрии) по которым оценивалось состояние печени, участвующей в синтезе печеночной формы метаболически активного витамина D. В общей сложности у всех наблюдаемых детей проведено до 1568 разнообразных лабораторных исследований. Таким образом, проведенные нами исследования позволили полнее и глубже обследовать пациентов и подтвердить те или иные лабораторные изменения у детей с рахитом.

Для выявления нарушений со стороны щитовидной железы анализировались результаты неонатального скрининга, лабораторного исследования уровня ТТГ, Т4св. в сыворотке крови, ультразвукового исследования щитовидной железы, данные осмотра и заключения детского эндокринолога [125].

При диагностике транзиторного снижения функции щитовидной железы нами использовалась классификация Н.П. Шабалова (2009), с учетом этиологии транзиторного неонатального гипотиреоза (таблица 4). Транзиторный неонатальный гипотиреоз устанавливался по результатам неонатального скрининга при повышении концентрации ТТГ в капиллярной крови выше 9 мкЕд/мл с последующим снижением уровня ТТГ при повторном тестировании [13, 68, 82, 110, 125]. Неонатальный скрининг новорожденных проводили с помощью набора DELFIA Neonatal hTSH kit методом флюоресцентного иммунного анализа с разрешением по времени. Производитель: PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finland. Интерпретация результатов проводилась согласно рекомендациям Американской академии педиатрии и Американской ассоциации по изучению щитовидной железы (1993) и приказа №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (Москва, 2006).

Классификация транзиторного неонатального гипотиреоза у детей  
(Н.П. Шабалов, 2009)

Форма гипотиреоза	Этиология	Частота
Транзиторный гипотиреоидизм		Не установлена
Прием матерью антитиреоидных средств	Гипотиреоз проходит через 1-2 недели после рождения по мере выведения из организма тионамидов	
Дефицит йода у матери	Если в постнатальный период ребенок продолжает недополучать йод с пищей, гипотиреоз сохраняется и может привести к необратимым нарушениям физического и психического развития	
Избыток йода	Прием в пре- и постнатальном периоде (передозировка йодсодержащих препаратов)	
Материнские антитела	При аутоиммунном тиреоидите у матери антитела, блокирующие рецепторы ТТГ, проникают через плаценту	

Определение тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови осуществляли с помощью набора «Алкор-Био» на аппарате «Viktor». Полученные результаты оценивались согласно возрастным, референтным значениям стандартных наборов [19, 84]. 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.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате ALOKA SSD – 1700, линейный датчик 5 МГц. Величина тиреоидного объема (см<sup>3</sup>) рассчитывалась по формуле J. Brunn (1981г) путем перемножения ширины (Ш), длины (Д),толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность 0,479, с использованием нормативов объема щитовидной железы у новорожденных в зависимости от массы тела, а у детей грудного возраста относительно площади поверхности тела [6, 119].

### 2.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных в процессе исследования данных (клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных результатов обследования), проводилась методом вариационной статистики с заданной вероятностью 95% и с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа SPSS 17, STATISTIKA 6 [3, 11, 66, 81].

С этой целью была создана электронная база данных, где вся полученная информация была закодирована в виде значений переменных: количественных (рост, масса тела, биохимические показатели крови и т.д.) и качественных (пренатальный анамнез, клинические признаки и формы рахита).

Проверку нормальности распределения количественных величин проводили с помощью описательной статистики, статистических критериев Shapiro-Wilk (для малых выборок  $n < 50$ ) и Kolmogorov-Smirnov (для  $n > 50$ ), графических методов (гистограмм, квантильных диаграмм). За нулевую гипотезу при использовании вышеупомянутых критериев принималось положение о том, что изучаемое распределение не отличается от нормального. Если при проверке гипотезы достигнутый уровень значимости был меньше, чем критический уровень значимости ( $p < 0,05$ ), то нулевая гипотеза о сходстве распределений отвергалась, т.е. распределение отличалось от нормального. Соответственно, если  $p > 0,05$ , то распределение не отличалось от нормального. Критический уровень определялся исходя из величины выборки (Герасимов А.Н., 2007, Гржибовский А.М, 2008).

Количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, выражали в виде среднеарифметической величины (M) и ее стандартной ошибки (m), стандартного отклонения (SD), верхней (UB) и нижней (LB) границы 95% доверительного интервала (ДИ) для средней. При отсутствии нормального распределения данные представляли медианой (Me) и квантилями [P25%; P75%]. Проводилось вычисление показателя достоверности различий (p). Для проверки равенства дисперсий использовали критерий Levene (Levene – test).

Сравнение средних значений количественных величин в независимых группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. При наличии значимых различий и равенстве дисперсии сравнения в группах проводили 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 равенства дисперсии использовали критерии Wels и Bronsa, а апостериорные сравнения в наблюдаемых группах проводили с использованием критерия Games-Howel. При сравнении трех независимых групп, в которых данные не подчинялись закону нормального распределения, применяли критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test). При обнаружении статистически значимых различий между группами апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney test) с расчетом нового критического уровня значимости ( $p$ ):  $0,05/3=0,017$  (Банержи А., 2007, Гржибовский А.М, 2008).

В качестве критерия статистической зависимости между изучаемыми параметрами использовался линейный коэффициент корреляции ( $r$ ), метод Пирсона. При оценке корреляции учитывали направление связи: прямая (+), обратная (-) и силу связи:  $r$  от 0 до  $\pm 0,299$  - слабая сила связи, от  $\pm 0,3$  до  $\pm 0,699$  – средняя, от  $\pm 0,7$  до  $\pm 1$  - сильная корреляционная связь. Корреляция считалась установленной при  $p \leq 0,05$  (Банержи А., 2007).

Оценку долей (частот) качественных признаков проводили по методу Уилсона (он-лайн калькулятор портала Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation <http://faculty.vassar.edu/lowry/prop1.html>) с определением относительной частоты ( $P$ ), ее стандартной ошибки ( $S$ ) и 95% доверительного интервала (ДИ) и расчетом показателей хи-квадрат ( $X^2$ ) с определением их достоверности при  $p < 0,05$  (Реброва О.Ю., 2002, Гржибовский А.М, 2008, Медик В.А., Токмачев М.С., 2007). Методика проведения математических методов обработки результатов исследования проводилась с учетом современных требований доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

## **Глава 3. КЛИНИКО - БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ**

### **3.1. Характеристика клинических признаков и форм рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом**

#### **3.1.1. Неврологическая симптоматика рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом**

Одной из задач нашего исследования явилось изучение неврологических признаков рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Результаты оценки неврологического статуса, мышечного тонуса, трофических проявлений у наблюдаемых детей в группах представлены в таблицах 5, 6, 7. Как видно из таблицы 5, у детей контрольной группы в месячном возрасте нарушения сна, возбудимость и общее беспокойство встречались с небольшой частотой и соответствовали 4 ( $12 \pm 6\%$ ) и 5 ( $15 \pm 6\%$ ) случаев. Напротив, в основной группе и группе сравнения (табл. 6, 7) нарушение сна выявлялось у 24 ( $37 \pm 6\%$ ) и 21 ( $30 \pm 6\%$ ) случаев соответственно, что статистически значимо по сравнению с КГ ( $p < 0,01$ ). Возбудимость и общее беспокойство преобладали у 24 ( $35 \pm 6\%$ ) месячных детей группы сравнения ( $p < 0,01$  к группе контроля). В группе детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом данный признак определялся в 13 ( $20 \pm 5\%$ ) случаев и не имел значимых различий с группами ( $p > 0,05$ ). Снижение аппетита с большой частотой отмечалось у 26 ( $40 \pm 6\%$ ) месячных детей основной группы против 20 ( $29 \pm 5\%$ ) группы сравнения ( $p > 0,05$ ). При сравнении результатов с 3 ( $9 \pm 5\%$ ) случаев КГ установлены значимые различия ( $p < 0,01$  с группой сравнения;  $p < 0,001$  с основной группой).

Таблица 5

Изменения со стороны нервной системы у наблюдаемых детей контрольной группы,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=33		n=33		n=33		n=30		n =28	
	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ
Нарушение сна	4/ 12±6	4,82- 27,32	10/ 29±4	17,37- 47,34	11/ 32±8	19,75- 50,39	3/ 10±6	3,46- 25,62	1/ 4±4	0,63- 17,71
Возбудимость, беспокойство	5/ 15±6	6,65- 30,92	7/ 21±7	10,67- 37,75	8/ 24±7	12,83- 41,02	4/ 13±6	5,31- 29,68	2/ 7±5	1,98- 22,64
Плохой аппетит	3/ 9±5	3,14- 23,57	4/ 12±6	4,82- 27,32	5/ 15±6	6,65- 30,92	2/ 7±5	1,85- 21,33	1/ 4±4	0,63- 17,71
Потливость	3/ 9±5	3,14- 23,57	4/ 12±6	4,82- 27,32	3/ 9±5	3,14- 23,57	1/ 3±3	0,59- 16,67	-	-
Облысение затылка, височных областей	-	-	1/ 3±3	0,54- 15,32	-	-	-	-	-	-
Вегето-висцеральные нарушения	6/ 18±7	8,61- 34,39	7/ 21±7	10,67- 37,75	3/ 9±5	3,14- 23,57	-	-	-	-
Гипертонус	3/ 9±5	3,14- 23,57	8/ 24±7	12,83- 41,02	5/ 15±6	6,65- 30,92	1/ 3±3	0,59- 16,67	-	-
Гипотонус	4/ 12±6	4,82- 27,32	6/ 18±7	8,61- 34,39	6/ 18±7	8,61- 34,39	2/ 7±5	1,85- 21,33	-	-
Гиперрефлексия	5/ 15±6	6,65- 30,92	7/ 21±7	10,67- 37,75	1/ 3±3	0,54- 15,32	-	-	-	-
Гипорефлексия	4/ 12±6	4,82- 27,32	6/ 18±7	8,61- 34,39	6/ 18±7	8,61- 34,39	2/ 7±5	1,85- 21,33	-	-
Тремор конечностей	5/ 15±6	6,65- 30,92	4/ 12±6	4,82- 27,32	2/ 6±4	1,68- 19,61	-	-	-	-
Нарушение моторно- статических функций	-	-	3/ 9±5	3,14- 23,57	3/ 9±5	3,14- 23,57	1/ 3±3	0,59- 16,67	-	-

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Изменения со стороны нервной системы у наблюдаемых детей основной группы,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=68		n=68		n=60		n=55		n =50	
	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
Нарушение сна	24/ 37±6	25,8- 48,42	38/ 58±6	45,56- 68,76	34/ 57±6	44,11- 68,43	20/ 40±7	27,61- 53,82	10/ 20±6	11,24- 33,04
Возбудимость, беспокойство	13/ 20±5	11,89- 39,84	27/ 42±6	29,87- 52,95	30/ 50±7	37,74- 62,26	22/ 44±7	31,16- 57,69	15/ 31±7	19,95- 45,33
Плохой аппетит	26/ 40±6	28,5- 51,45	36/ 55±6	42,62- 65,98	29/ 48±7	36,17- 60,69	19/ 38±7	25,86- 51,85	16/ 33±7	21,67- 47,46
Потливость	21/ 32±6	21,85- 43,79	34/ 52±6	39,72- 63,16	33/ 55±6	42,49- 66,91	14/ 26±6	25,81- 38,3	10/ 20±6	11,24- 33,04
Облысение затылка, височных областей	7/ 11±4	5,24- 20,32	24/ 37±6	25,8- 48,42	32/ 53±6	40,89- 65,37	15/ 27±6	17,28- 40,23	6/ 12±5	5,62- 23,8
Вегето-висцеральные нарушения	27/ 42±6	29,87- 52,95	40/ 61±6	48,55- 71,5	23/ 38±6	27,09- 50,98	17/ 31±6	20,28- 44,03	-	-
Гипертонус	6/ 9±4	4,23- 18,45	10/ 15±5	8,44- 25,69	8/ 13±4	6,91- 24,16	1/ 2±2	0,35- 10,5	-	-
Гипотонус	25/ 38±6	27,15- 49,94	29/ 45±6	32,63- 55,92	32/ 53±6	40,89- 65,37	23/ 46±7	32,97- 59,6	15/ 31±7	19,95- 45,33
Гиперрефлексия	10/ 15±5	8,44- 25,69	15/ 23±5	14,29- 34,17	11/ 18±5	10,56- 29,92	-	-	-	-
Гипорефлексия	25/ 38±6	27,15- 49,94	28/ 43±6	31,24- 54,44	32/ 53±6	40,89- 65,37	23/ 46±7	32,97- 59,6	15/ 31±7	19,95- 45,33
Тремор конечностей	12/ 18±5	10,72- 29,14	17/ 26±5	16,75- 37,44	10/ 17±5	9,32- 28,04	-	-	-	-
Нарушение моторно- статических функций	-	-	15/ 23±5	14,29- 34,17	25/ 42±6	30,07- 54,28	19/ 38±7	25,86- 51,85	17/ 34±7	22,44- 47,85

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Изменения со стороны нервной системы у наблюдаемых детей группы сравнения,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=66		n=66		n=60		n=50		n =48	
	Абс/ P±s %	95% ДИ								
Нарушение сна	21/ 30±6	21,17- 42,63	35/ 51±6	39,83- 62,95	32/ 53±6	40,89- 65,37	16/ 32±7	20,76- 45,81	8/ 17±5	8,7- 29,58
Возбудимость, беспокойство	24/ 35±6	25,0- 47,15	33/ 49±6	37,05- 60,17	31/ 52±7	39,31- 63,83	26/ 46±7	34,69- 60,21	17/ 34±7	22,44- 47,85
Плохой аппетит	20/ 29±5	19,92- 41,1	22/ 32±6	22,44- 44,15	22/ 37±6	25,62- 49,32	17/ 30±6	20,28- 44,03	14/ 28±6	17,47- 41,67
Потливость	23/ 33±6	23,71- 45,66	31/ 46±6	34,31- 57,35	30/ 50±7	37,74- 62,26	12/ 21±6	12,95- 34,37	8/ 17±5	8,7- 29,58
Облысение затылка, височных областей	9/ 13±4	7,13- 23,29	22/ 31±6	22,44- 44,15	20/ 33±6	22,73- 45,94	10/ 20±6	11,24- 33,04	3/ 6±3	2,06- 16,22
Вегето-висцеральные нарушения	22/ 31±6	22,44- 44,15	27/ 40±6	28,93- 51,59	19/ 32±6	21,31- 44,24	13/ 26±6	15,87- 39,55	-	-
Гипертонус	7/ 10±4	5,07- 19,75	13/ 19±5	11,53- 30,01	9/ 15±5	8,1- 26,11	2/ 4±3	1- 12,33	-	-
Гипотонус	12/ 18±5	10,4- 28,36	26/ 37±6	27,61- 50,12	25/ 42±6	30,07- 54,28	20/ 36±6	24,93- 49,57	11/ 22±6	12,75- 35,24
Гиперрефлексия	11/ 16±4	9,28- 26,29	20/ 29±5	19,92- 41,1	13/ 22±5	13,13- 33,62	-	-	-	-
Гипорефлексия	12/ 18±5	10,4- 28,36	25/ 36±6	26,3- 48,64	25/ 42±6	30,07- 54,28	20/ 36±6	24,93- 49,57	11/ 22±6	12,75- 35,24
Тремор конечностей	17/ 24±5	16,24- 36,44	19/ 27±5	18,68- 39,56	10/ 17±5	9,32- 28,04	-	-	-	-
Нарушение моторно- статических функций	-	-	15/ 21±5	13,85- 33,26	17/ 28±6	18,5- 40,76	13/ 23±6	14,37- 36,35	7/ 14±5	6,95- 26,19

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

К третьему месяцу жизни у детей основной группы значимо чаще, чем в группе сравнения продолжало выявляться снижение аппетита: 36 (55±6%) против 22 (32±6%) случаев ( $p<0,01$ ) и 4 (12±6%) КГ ( $p<0,001$ ). В течение первого полугодия нарушения сна выявлялось во всех группах и отмечалось у 38 (58±6%) трехмесячных и 34 (57±6%) шестимесячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы и соответственно у 35 (51±6%) и 32(53±6%) детей группы сравнения ( $p>0,05$ ). Статистическая значимость результатов установлена при сравнении с КГ: 10 (29±4%) случаев в 3 месяца ( $p<0,001$ ) и 11 (32±8%) в 6 месяцев ( $p<0,01$ ).

У месячных детей группы сравнения и основной группы потливость при кормлении определялась приблизительно с равной частотой: 23 (33±6%) и 21 (32±6%) случаев, против 3 (9±5%) детей группы контроля ( $p<0,01$ ). К трем месяцам жизни потливость, как один из ранних вегетативных признаков рахита, нарастала до 34 (52±6%) случаев в основной группе и до 31 (46±6%) в группе сравнения, против 4 (12±6%) в группе контроля ( $p<0,001$ ). К шести месяцам выявленная тенденция сохранялась у 33 (55±6%) детей основной группы и 30 (50±7%) группы сравнения против 3(9±5%) контрольной группы ( $p< 0,001$ ), но не имела значимых различий между собой ( $p>0,05$ ).

В результате вегетативных нарушений отмечалось незначительное локальное прореживание волос на затылке и височных областях, которые выявлялись к концу первого месяца жизни у 9 (13±4%) детей группы сравнения и 7 (11±4%) основной группы ( $p>0,05$ ). У месячных детей КГ данный признак отсутствовал. Усиление локальной аллопеции нарастало за счет развития рахита к трем месяцам жизни и регистрировалось у 24 (37±6%) детей основной группы, 22 (31±6%) группы сравнения против 1 (3±3%) КГ ( $p<0,001$ ). В шесть месяцев облысение затылка и височных областей с наибольшей частотой определялось у 32 (53±6%) детей с нарушением функции щитовидной железы (рис.2), что статистически значимо при сравнении с 20 (33±6%) случаев группы без нарушения функции щитовидной железы ( $p<0,02$ ).

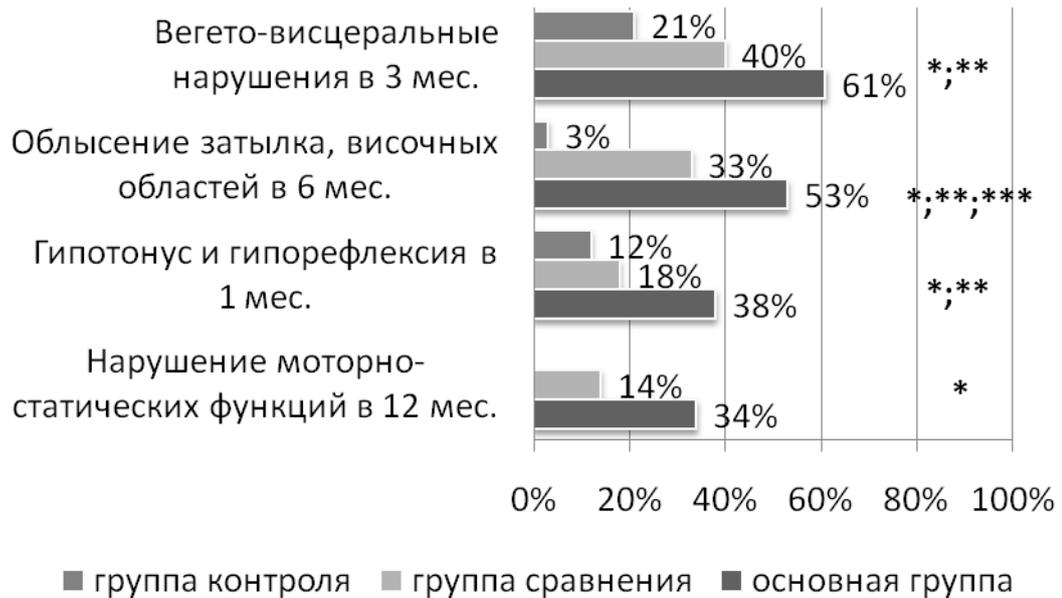


Рис.2. Частота неврологических признаков рахита у детей

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

Вегето-висцеральные нарушения (красный дермографизм кожи, срыгивания, склонность к запорам) у месячных детей основной группы выявлялись в 27 ( $42 \pm 6\%$ ) случаев против 22 ( $31 \pm 6\%$ ) группы сравнения ( $p > 0,05$ ) и значимо чаще в сравнении с 6 ( $18 \pm 7\%$ ) КГ ( $p < 0,01$ ). К третьему месяцу жизни данные признаки нарастали и преобладали у детей с ТНГ. Статистическая значимость различий установлена при сравнении 40 ( $61 \pm 6\%$ ) случаев основной группы с 27 ( $40 \pm 6\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,02$ ) и с 7 ( $21 \pm 7\%$ ) КГ ( $p < 0,001$ ).

Признаки нарушения нервно-рефлекторной возбудимости у детей выявлялись на протяжении всего периода наблюдения с преобладанием частоты случаев в группе с ТНГ. Симптомы мышечной гипотонии и гипорефлексии значимо чаще отмечались у 25 ( $38 \pm 6\%$ ) месячных детей основной группы ( $p < 0,01$  к 12 ( $18 \pm 5\%$ ) группы сравнения) и ( $p < 0,001$  к 4 ( $12 \pm 6\%$ ) группы контроля). В течение первого полугодия имели тенденцию к нарастанию до 29 ( $45 \pm 6\%$ ) случаев у трехмесячных, 32 ( $53 \pm 6\%$ ) у шестимесячных детей основной группы и, соответственно, до 26 ( $37 \pm 6\%$ ) и 25 ( $42 \pm 6\%$ ) в группе сравнения, но не имели значимых различий между собой ( $p > 0,05$ ). В группе контроля данные симптомы

не имели тенденции к росту и встречались значимо реже в 6 ( $18\pm 7\%$ ) случаях ( $p < 0,001$  к основной группе и  $p < 0,02$  к группе сравнения). При сравнении частоты развития вегето-висцеральных, трофических нарушений, симптомов мышечной гипотонии у детей в группах установлено, что транзиторная недостаточность щитовидной железы увеличивала частоту развития данных признаков рахита в основной группе в среднем в 1,9 раза (на  $20,25\pm 6\%$  случаев).

Во втором полугодии в группах отмечалось уменьшение неврологических признаков рахита у детей. Однако эта тенденция к угасанию у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, имела замедленные темпы на протяжении всего периода наблюдения. Нарушение сна и снижение аппетита у девятимесячных детей основной группы выявлялись в 20 ( $40\pm 7\%$ ) и 19 ( $38\pm 7\%$ ) случаев, а к году уменьшились до 10 ( $20\pm 6\%$ ) и 16 ( $33\pm 7\%$ ) случаев соответственно. Значимые различия установлены при сравнении с контрольной группой: 3 ( $10\pm 6\%$ ) и 2 ( $7\pm 5\%$ ) случаев в 9 месяцев (соответственно  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) и по 1 ( $4\pm 4\%$ ) в год ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения частота данных симптомов была статистически не значимо несколько ниже, чем в основной группе ( $p > 0,05$ ), но имела значимые различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

Возбудимость и общее беспокойство у детей в группе сравнения и основной группе выявлялись приблизительно с равной частотой и составили: 26 ( $46\pm 7\%$ ) и 22 ( $44\pm 7\%$ ) в 9 месяцев и 17 ( $34\pm 7\%$ ) и 15 ( $31\pm 7\%$ ) в год по сравнению с 4 ( $13\pm 6\%$ ) и 2 ( $7\pm 5\%$ ) контрольной группы ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Трофические нарушения в виде локальной аллопеции наблюдались у 15 ( $27\pm 6\%$ ) девятимесячных детей основной группы и несколько реже в 10 ( $20\pm 6\%$ ) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Облысение затылка и височных областей сохранялось у 6 ( $12\pm 5\%$ ) годовалых детей основной группы. В то же время в КГ данные признаки отсутствовали, а в группе сравнения отмечались в единичных случаях 3 ( $6\pm 3\%$ ). Двигательные нарушения в виде гипотонуса и гипорефлексии продолжали диагностироваться у 11 ( $22\pm 6\%$ ) годовалых детей группы сравнения и 15 ( $31\pm 7\%$ ) детей основной группы. Нарушения моторно-статического развития к году с большей частотой

выявлялось у 17 (34±7%) детей основной группы против 7 (14±5%) группы сравнения ( $p < 0,015$ ). В контрольной группе данные признаки отсутствовали.

Таким образом, в результате проведенного исследования отмечена зависимость развития неврологической симптоматики рахита у детей первого года жизни от функционального состояния щитовидной железы. У детей основной группы прослеживается тенденция к достоверному увеличению симптомов вегето-висцеральных нарушений, снижения аппетита, которые выявлялись с месячного возраста, нарастали в течение первого полугодия, имели статистически значимые различия на третьем месяце жизни (соответственно  $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$  к группе сравнения). Усиление локального облысения затылка и височных областей с наибольшей частотой определялось у шестимесячных детей основной группы ( $p < 0,02$  к группе сравнения). Симптомы мышечной гипотонии и пониженной нервно-рефлекторной возбудимости значимо чаще выявлялись у месячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы ( $p < 0,001$  с КГ;  $p < 0,01$  с группой сравнения), нарастая в течение первого полугодия. Нарушение моторно-статических функций имело затяжной характер и определялось с большой частотой у трети годовалых детей основной группы ( $p < 0,015$  к группе сравнения).

В то же время диагностированные симптомы могли быть обусловлены сочетанным воздействием нескольких факторов (рахит, транзиторный гипотиреоз, церебральная ишемия). К этим неврологическим признакам, на наш взгляд, следует отнести снижение двигательной активности, мышечную гипотонию, ухудшение аппетита, нарушение сна, бледность, мраморность кожных покровов, срыгивания, склонность к запорам, нарушения психомоторного развития. Это потребовало проведения тщательного динамического наблюдения за детьми. Возможное объяснение связано с тем, что более чем в 42% случаев у матерей исследуемых детей в анамнезе отмечалось наличие токсикоза в первой половине беременности, признаков угрозы прерывания, гестоза второй половины беременности, что является одним из факторов риска развития гипоксии плода и новорожденного. Перенесенная перинатальная гипоксия даже легкой степени

способствует нарушению фосфорно-кальциевого обмена, развитию перинатальных поражений нервной системы и щитовидной железы. Полученные результаты исследований согласуются с имеющимися литературными данными [17, 30, 80]. Таким образом, неврологическая симптоматика рахита у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы имеет сложную этиологическую структуру. Вероятно, это обусловлено транзиторными нарушениями гормонального статуса и нейроэндокринной регуляции, а также особенностями взаимодействия кальцийрегулирующей и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем при функциональной недостаточности щитовидной железы. У детей основной группы (с транзиторным неонатальным гипотиреозом) отмечались более выраженные неврологические признаки рахита, которые выявлялись в ранние сроки и носили затяжной характер по сравнению с детьми контрольной группы и группы сравнения. Таким образом, показано, что транзиторное снижение функции щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни способствует развитию нарушений вегетативной и центральной нервной систем, пролонгирует неврологические признаки рахита.

### **3.1.2. Костная симптоматика рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом**

В задачу исследования входило изучение особенностей костных признаков рахита у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Динамика костной симптоматики рахита у детей изучалась в возрасте от 1 месяца до 1 года и представлена в таблицах 8, 9, 10. В качестве контроля использовались клинические результаты, полученные при ретроспективном аналитическом исследовании 33 практически здоровых детей (контрольной группы).

Таблица 8

Динамика изменения костной системы у детей первого года жизни контрольной группы, P±s %

Возраст/ клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=33		n=33		n=33		n=30		n =28	
	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ
Размягчение плоских костей черепа	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Симптом Лепского	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Уменьшение плотности плоских костей черепа	2/ 6±4	1,68- 19,61	4/ 12±6	4,82- 27,32	3/ 9±5	3,14- 23,57	2/ 7±5	1,85- 21,33	-	-
Открытые черепные швы	3/ 9±5	3,14- 23,57	-	-	-	-	-	-	-	-
Увеличенные размеры большого родничка > 2x2	5/ 15±6	6,65- 30,92	5/ 15±6	6,65- 30,92	4/ 12±6	4,82- 27,32	3/ 10±6	3,46- 25,62	2/ 7±5	1,98- 22,64
Увеличение лобных бугров	-	-	-	-	2/ 6±4	1,68- 19,61	1/ 3±3	0,59- 16,67	-	-
Увеличение затылочных бугров	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Увеличение теменных бугров	-	-	-	-	2/ 6±4	1,68- 19,61	1/ 3±3	0,59- 16,67	-	-
Уплотнение затылка	-	-	-	-	1/ 3±3	0,54- 15,32	-	-	-	-
Расширение нижней апертуры грудной клетки	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Реберные четки	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	7/ 21±7	10,67- 37,75	5/ 17±7	7,34- 33,57	4/ 14±7	5,7- 31,49

Примечание: P±s % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Как видно из таблицы 8, у детей группы контроля признаков остеомалации костной ткани (размягчение плоских костей черепа, симптома Лепского) не отмечалось. Уменьшение плотности плоских костей черепа встречалось с небольшой частотой у 2 человек в  $6\pm 4\%$  случаев на первом месяце жизни и статистически незначимо ( $p > 0,05$ ) нарастало на третьем месяце до 4 ( $12\pm 6\%$ ), с последующим снижением частоты к шести и девяти месяцам до 3 ( $9\pm 5\%$ ) и 2 ( $7\pm 5\%$ ) случаев соответственно. Открытые черепные швы регистрировались у 3 детей в  $9\pm 5\%$  случаев и только на первом месяце жизни. Увеличенные размеры большого родничка (более 2 x 2 см) выявлены в 1 месяц у 5 ( $15\pm 6\%$ ) детей с уменьшением частоты во втором полугодии до 3 ( $10\pm 6\%$ ) случаев в 9 месяцев. К концу первого полугодия у 1 ребенка контрольной группы в  $3\pm 3\%$  случаях отмечалась легкая тенденция к уплощению затылка и у 2 ( $6\pm 4\%$ ) незначительное появление лобных, теменных бугров, что соответствовало легким проявлениям рахита. Данная симптоматика в процессе наблюдения не нарастала и к 12 месяцам отсутствовала. На протяжении всего периода наблюдения у детей контрольной группы отсутствовали реберные четки, расширение нижней апертуры грудной клетки, увеличение затылочных бугров. К году в единичных случаях у детей группы контроля выявлялись увеличенные размеры большого родничка – 2 ( $7\pm 5\%$ ) и задержка сроков прорезывания зубов 4 ( $14\pm 7\%$ ).

Напротив, у детей из состава основной группы и группы сравнения, выявлялись изменения со стороны костной системы, которые зависели от функционального состояния щитовидной железы. Из таблиц (9, 10) видно, что в данных группах уже на первом месяце жизни отмечалось преобладание симптомов остеомалации костной ткани в сравнении с контрольной группой (в КГ данные признаки отсутствовали). Локальное размягчение плоских костей черепа наблюдалось у 11 ( $16\pm 4\%$ ) детей группы сравнения и 12 ( $18\pm 5\%$ ) детей основной группы ( $p > 0,05$ ). Симптом Лепского (размягчение краев большого родничка) значимо чаще встречался у месячных детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом в 26 ( $39\pm 6\%$ ) случаев по сравнению с 14 ( $20\pm 5\%$ ) детей группы сравнения, без нарушения функции щитовидной железы ( $p < 0,05$ ).

Динамика изменения костной системы у детей первого года жизни основной группы,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=66		n=66		n=60		n=50		n=48	
	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
Размягчение плоских костей черепа	12/ 18 $\pm$ 5	10,72- 29,14	7 / 11 $\pm$ 4	5,24- 20,32	-	-	-	-	-	-
Симптом Лепского	26/ 39 $\pm$ 6	28,5- 51,45	41/ 62 $\pm$ 6	50,06- 72,85	32/ 53 $\pm$ 6	40,89- 65,37	3/ 6 $\pm$ 3	2,06- 16,22	3/ 6 $\pm$ 4	2,15- 16,84
Уменьшение плотности плоских костей черепа	27/ 41 $\pm$ 6	29,87- 52,95	40/ 61 $\pm$ 6	48,55- 71,5	21 / 35 $\pm$ 6	24,17- 47,64	13/ 26 $\pm$ 6	15,87- 39,55	7/ 15 $\pm$ 5	7,25- 27,16
Открытые черепные швы	21/ 32 $\pm$ 6	21,85- 43,79	11/ 17 $\pm$ 5	9,57- 27,43	-	-	-	-	-	-
Увеличенные размеры большого родничка > 2x2	29/ 44 $\pm$ 6	32,63- 55,92	33/ 50 $\pm$ 6	38,27- 61,73	21/ 35 $\pm$ 6	24,17- 47,64	17/ 34 $\pm$ 7	22,44- 47,85	15/ 31 $\pm$ 7	19,95- 45,33
Увеличение лобных бугров	-	-	-	-	28/ 47 $\pm$ 6	34,63- 59,11	29/ 58 $\pm$ 7	44,23- 70,62	15/ 31 $\pm$ 7	19,95- 45,33
Увеличение затылочных бугров	-	-	-	-	13/ 22 $\pm$ 5	13,13- 33,62	6/ 12 $\pm$ 5	5,62- 23,8	4/ 8 $\pm$ 4	3,29- 19,55
Увеличение теменных бугров	-	-	-	-	28/ 47 $\pm$ 6	34,63- 59,11	30/ 60 $\pm$ 7	46,18- 72,39	17/ 35 $\pm$ 7	23,44- 49,56
Уплотнение затылка	-	-	5/ 8 $\pm$ 3	3,28- 16,54	24/ 40 $\pm$ 6	28,57- 52,63	21/ 42 $\pm$ 7	29,38- 55,77	12/ 25 $\pm$ 6	14,92- 38,78
Расширение нижней апертуры грудной клетки	-	-	-	-	20/ 33 $\pm$ 6	22,73- 45,94	22/ 44 $\pm$ 7	31,16- 57,69	18/ 37 $\pm$ 7	25,22- 51,64
Реберные четки	-	-	-	-	9/ 15 $\pm$ 5	8,1- 26,11	20/ 40 $\pm$ 7	27,61- 53,82	20/ 42 $\pm$ 7	28,85- 55,72
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	25/ 42 $\pm$ 6	30,07- 54,28	28/ 58 $\pm$ 7	44,28- 71,15	20/ 42 $\pm$ 7	28,85- 55,72

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Динамика изменения костной системы у детей первого года жизни группы сравнения,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=68		n=68		n=60		n=55		n =50	
	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
Размягчение плоских костей черепа	11/ 16 $\pm$ 4	9,28- 26,69	6/9 $\pm$ 3	4,1-17,94	-	-	-	-	-	-
Симптом Лепского	14/ 20 $\pm$ 5	12,68- 31,64	28/ 40 $\pm$ 6	30,26- 53,04	19/ 32 $\pm$ 6	21,31- 44,24	3/ 5 $\pm$ 3	1,87- 14,85	2/ 4 $\pm$ 3	0,11- 13,46
Уменьшение плотности плоских костей черепа	15/ 21 $\pm$ 5	13,85- 33,26	22/ 31 $\pm$ 6	22,44- 44,15	10/ 17 $\pm$ 5	9,32- 28,04	8/ 15 $\pm$ 5	7,56- 26,17	4/ 8 $\pm$ 4	3,15- 18,84
Открытые черепные швы	9/ 13 $\pm$ 4	7,13- 23,29	6/ 9 $\pm$ 3	4,1- 17,94	-	-	-	-	-	-
Увеличенные размеры большого родничка > 2x2	16/ 23 $\pm$ 5	15,03- 34,86	23/ 33 $\pm$ 6	23,71- 45,66	15/ 25 $\pm$ 6	15,78- 37,23	12/ 21 $\pm$ 6	12,95- 34,37	7/ 14 $\pm$ 5	6,95- 26,19
Увеличение лобных бугров	-	-	-	-	16/ 27 $\pm$ 6	17,14- 39,01	21/ 38 $\pm$ 7	26,51- 51,39	13/ 26 $\pm$ 6	15,87- 39,55
Увеличение затылочных бугров	-	-	-	-	7/ 12 $\pm$ 4	5,77- 22,18	4/ 7 $\pm$ 4	2,86- 17,26	1/ 2 $\pm$ 2	0,35- 10,5
Увеличение теменных бугров	-	-	-	-	16/ 27 $\pm$ 6	17,14- 39,01	23/ 41 $\pm$ 7	29,74- 54,97	14/ 28 $\pm$ 6	17,47- 41,67
Уплотнение затылка	-	-	4/ 6 $\pm$ 3	2,31- 14,17	14/ 23 $\pm$ 6	14,44- 35,43	17/ 30 $\pm$ 6	20,28- 44,03	9/ 18 $\pm$ 5	9,77- 30,8
Расширение нижней апертуры грудной клетки	-	-	-	-	16/ 27 $\pm$ 6	17,14- 39,01	20/ 36 $\pm$ 6	24,93- 49,57	16/ 32 $\pm$ 7	20,76- 45,81
Реберные четки	-	-	-	-	7/ 12 $\pm$ 4	5,77- 22,18	-11/ 20 $\pm$ 5	11,55- 32,36	12/ 24 $\pm$ 6	14,3- 37,41-
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	23/ 38 $\pm$ 6	27,09- 50,98	20/ 36 $\pm$ 6	24,93- 49,57	12/ 24 $\pm$ 6	14,3- 37,41

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

С большей частотой в группе месячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы выявлялось уменьшение плотности плоских костей черепа ( $41\pm 6\%$  против  $21\pm 5\%$  группы сравнения ( $p < 0,01$ ) и  $6\pm 4\%$  группы контроля ( $p < 0,001$ )), с последующим нарастанием данного признака в основной группе до 40 ( $61\pm 6\%$ ) случаев к 3-м месяцам жизни ( $p < 0,001$  к КГ и группе сравнения). В результате процессов остеомалации отмечалось появление уплощения затылка, которое нарастало в течение первого полугодия и выявлялось в шесть месяцев у 14 ( $23\pm 6\%$ ) случаев детей группы сравнения и у 24 ( $40\pm 6\%$ ) случаев в основной группе ( $p < 0,05$ ). Статистическая значимость различий установлена при сравнении результатов данных групп с КГ ( $3\pm 3\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Открытые черепные швы регистрировались на протяжении первых трех месяцев жизни во всех группах с превалированием частоты случаев у месячных детей (с ТНГ):  $32\pm 6\%$ , против  $13\pm 4\%$  ( $p < 0,01$ ) группы сравнения и  $9\pm 5\%$  ( $p < 0,001$ ) группы контроля. К шести месяцам жизни швы черепа были закрыты у всех детей в наблюдаемых группах.

Увеличенные размеры большого родничка на первом месяце жизни выявлены у 29 ( $44\pm 6\%$ ) детей основной группы, что статистически значимо чаще по сравнению с 16 ( $23\pm 5\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,01$ ) и 5 ( $15\pm 6\%$ ) КГ ( $p < 0,001$ ). К трехмесячному возрасту у детей с рахитом основной группы и группы сравнения продолжали выявляться с большей частотой увеличенные размеры большого родничка. В группе сравнения - у 23 ( $33\pm 6\%$ ) детей ( $p < 0,05$  против 5 ( $15\pm 6\%$ ) КГ). В основной группе они составили половину (33) от всех наблюдаемых детей  $50\pm 6\%$  случаев ( $p < 0,05$  с группой сравнения,  $p < 0,001$  с КГ). Частота костных признаков рахита у наблюдаемых детей в первом полугодии жизни представлена на рис.3.

К началу второго полугодия темпы процессов остеомалации несколько снизились, но продолжали выявляться с преобладанием частоты случаев в группе детей с ТНГ. Симптом Лепского достоверно чаще встречался у 32 ( $53\pm 6\%$ ) шестимесячных детей с рахитом основной группы против 19 ( $32\pm 6\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,01$ ).

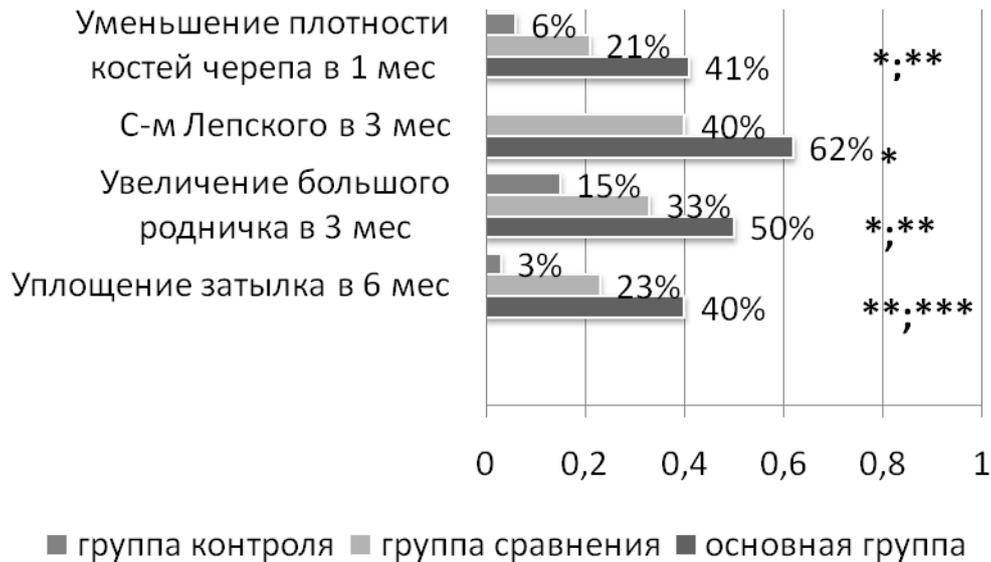


Рис. 3. Частота костных симптомов рахита у наблюдаемых детей в первом полугодии

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

У детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы к шести месяцам жизни достоверно чаще сохранялось уменьшение плотности плоских костей черепа в 21 ( $35 \pm 6\%$ ) случаях, против 10 ( $17 \pm 5\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и 3 ( $9 \pm 5\%$ ) контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Уплотнение, затылка встречалось у 21 ( $44 \pm 7\%$ ) девятимесячных детей основной группы против 17 ( $30 \pm 6\%$ ) группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

К концу первого началу второго полугодия у части детей в наблюдаемых группах, наряду с симптомами остеомаляции, определялось нарастание процессов гиперплазии костной ткани в виде усиления роста бугров черепа. У шестимесячных детей с нарушением функции щитовидной железы рост лобных, теменных бугров составил 28 ( $47 \pm 6\%$ ), затылочных бугров – 13 ( $22 \pm 5\%$ ) случаев, против 16 ( $27 \pm 6\%$ ) и 7 ( $12 \pm 4\%$ ) случаев ( $p < 0,01$ ) соответственно у детей группы сравнения (без нарушения функции щитовидной железы). В то же время в контрольной группе такого роста признаков остеонной гиперплазии не отмечено: незначительное появление лобных и теменных бугров определялось у 2 ( $6 \pm 4\%$ ) детей ( $p < 0,001$  при сравнении КГ с основной группой и группой

сравнения). У девятимесечных детей основной группы с большей частотой (в 1,55 раза) продолжали регистрироваться увеличенные лобные, теменные, затылочные бугры: 29 (58±7%), 30 (60±7%), 26 (52±7%) соответственно против 21 (38±7%), 23 (41±7%) и 16 (29±6%) случаев группы сравнения ( $p<0,01$ ). В группе контроля данные признаки отсутствовали.

Наряду с формированием бугров черепа, отмечался рост образования реберных четок. С конца первого полугодия данный признак прослеживался у 9 (15±5%) детей основной группы и 7 (12±4%) группы сравнения ( $p>0,05$ ). В девятимесячном возрасте реберные четки значимо чаще (в 2 раза) регистрировались в группе детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы – 20 (40±7%) против 11 (20±5%) группы сравнения ( $p<0,05$ ). В КГ данный признак отсутствовал. К году реберные четки выявлялись соответственно у 20 (42±7%) детей основной группы против 12 (24±6%) группы сравнения, но не имели значимых различий между собой ( $p>0,05$ ).

Начинающееся расширение нижней апертуры грудной клетки к концу первого полугодия отмечалось у 16 (27±6%) детей группы сравнения и 20 (33±6%) детей основной группы ( $p>0,05$ ). К девяти месяцам жизни частота данного признака нарастала до 22 (44±7%) случаев в группе с нарушением функции щитовидной железы и до 20 (36±6%) случаев в группе без нарушения функции щитовидной железы ( $p>0,05$ ). В контрольной группе данный признак не выявлялся. Во втором полугодии жизни у наблюдаемых детей отмечалась задержка сроков прорезывания зубов, которая в 1,61 раза чаще регистрировалась в группе с ТНГ. В девятимесячном возрасте данный признак выявлялся у 28 (58±7%) детей основной группы против 20 (36±6%) группы сравнения ( $p<0,01$ ) и 5 (17±7) контрольной группы ( $p<0,001$  при сравнении основной и КГ,  $p<0,05$  при сравнении КГ и группы сравнения).

К году интенсивность костных признаков рахита уменьшилась, но продолжала сохраняться в виде остаточных проявлений. Уменьшение плотности плоских костей черепа отмечалось у 7 (15±5%) детей основной группы против 4 (8±4%) детей группы сравнения ( $p>0,05$ ). Лобные, теменные бугры определялись

у трети детей с нарушением функции щитовидной железы в 15 (31±7%), 17 (35±7%) случаев соответственно, но не имели значимых различий с 13 (26±6%), 14 (28±6%) группы сравнения: ( $p>0,05$ ). Уплотнение затылка сохранялось у годовалых детей обеих групп у 9 (18±5%) детей группы сравнения и 12 (25±6%) основной группы. Остаточные проявления рахита в виде расширения нижней апертуры грудной клетки к году составили 16 (32±7%) случаев в группе сравнения и 18 (37±7%) в основной группе детей ( $p>0,05$ ). В контрольной группе костные признаки заболевания отсутствовали. К концу года зубная формула не соответствовала возрасту у 20 (42±7%) детей основной группы против 12 (24±6%) группы сравнения ( $p<0,05$ ) и 4 (14±7%) контрольной группы ( $p<0,001$ ). Частота костных признаков заболевания у детей в возрасте 1 года в наблюдаемых группах представлена на рис.4.

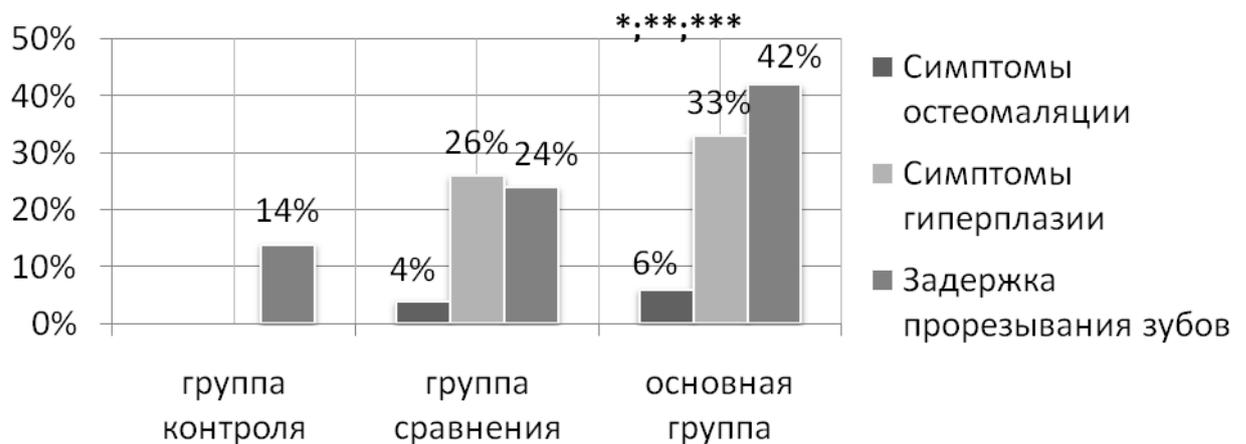


Рис 4. Частота костных признаков рахита у наблюдаемых детей в возрасте 1 года

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

Анализ полученных результатов показал, что частота костных проявлений рахита более выражена у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Признаки остеомалации костной ткани в виде размягчения краев большого родничка (симптом Лепского), уменьшения плотности плоских костей черепа значимо чаще ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$  соответственно) выявлялись у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, определялись в ранние сроки (с 3-4

недель жизни), продолжали наблюдаться во втором полугодии и ассоциировались с гиперплазией костной ткани (увеличением лобных, теменных, затылочных бугров, формированием реберных четок). Данные признаки выявлялись до года в виде остаточных проявлений, сопровождались задержкой сроков прорезывания зубов и имели значимые различия с КГ и группой сравнения ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  соответственно). 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  $20,42 \pm 6\%$  случаев).

Аналогичные результаты были получены при сравнении количественных величин, характеризующих степень размягчения и податливости костей черепа в области большого родничка, выявленные с помощью костного плотномера (рацпредложение № 59 от 09.01.2013г.). У здоровых детей величина прогиба составляет 0,2-0,3 мм, при рахите в зависимости от периода и течения – 0,55-1 мм. При сравнении наблюдаемых групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса обнаружены статистически значимые различия, представленные в таблице 11.

Таблица 11

Результаты сравнения плотности костей черепа в области краев большого родничка у детей в наблюдаемых группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса

Возраст/ Показатели	1мес.	3мес.	6мес.	9мес.	12мес.
Chi-Square	94,748	85,705	91,333	84,287	76,996
df	2	2	2	2	2
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: Chi-Square – значение критерия Краскела-Уоллиса, df – степень свободы, p – достигнутый уровень значимости различий, (Kruskal-Wallis H-test,  $p < 0,017$ ).

При проведении попарных сравнений с помощью критерия Манна-Уитни в изучаемых группах у детей были установлены значимые различия показателей плотности костной ткани черепа. Результаты представлены в таблице 12.

Результаты сравнения показателей плотности костей черепа в области краев большого родничка (по данным костного плотномера) у наблюдаемых детей в группах, Me [P25%; P75%]

Подгруппы детей		основная	сравнения	контроль	<i>p</i>		
возраст		Me [P25%;P75%]	Me [P25%;P75%]	Me [P25%;P75%]	1-2	1-3	2-3
Плотность костей черепа в области краев большого родничка, мм	1 мес.	0,61 [0,56; 0,70] n=66	0,54 [0,48; 0,58] n=68	0,35 [0,33; 0,38] n=33	<0,001	<0,001	<0,001
	3 мес.	0,65 [0,56; 0,80] n=66	0,60 [0,56; 0,62] n=68	0,39 [0,38; 0,40] n=33	<0,001	<0,001	<0,001
	6 мес.	0,71 [0,60; 0,85] n=60	0,62 [0,58; 0,64] n=60	0,33 [0,32; 0,35] n=33	<0,001	<0,001	<0,001
	9 мес.	0,65 [0,57; 0,75] n=50	0,57 [0,53; 0,59] n=55	0,30 [0,28; 0,32] n=30	<0,001	<0,001	<0,001
	12 мес.	0,60 [0,54; 0,65] n=48	0,54 [0,50; 0,55] n=50	0,28 [0,26; 0,30] n=28	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: Me [P25%; P75%] – медиана и 25%, 75% квантили, n - число наблюдений; *p* - достоверность различий между группами (Mann-Whitney test,  $p < 0,017$ ).

В КГ в течение всего периода наблюдения величина прогиба костей черепа в области большого родничка соответствовала физиологическим параметрам здоровых детей и составила к шести месяцам: Me - 0,33 [0,32; 0,35] ( $p < 0,001$  при сравнении с основной группой и группой сравнения). Напротив, у детей с рахитом отмечалось нарастающее увеличение податливости костей черепа с превалированием в основной группе: Me - 0,71 [0,60; 0,85] ( $p < 0,001$  к Me - 0,62 [0,58; 0,64] группы сравнения). Во втором полугодии более выраженная динамика повышения костной плотности отмечалась у детей без нарушения функции щитовидной железы. Тогда как в группе с ТНГ плотность костей черепа в области большого родничка оставалась сниженной и к году значимо отличалась от результатов группы сравнения и КГ (Me - 0,60 [0,54; 0,65],  $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что транзиторная недостаточность щитовидной

железы является фактором риска формирования более выраженных костных признаков рахита у детей первого года жизни.

### **3.1.3. Характеристика клинических форм рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом**

Исходя из поставленных задач исследования, проводилось изучение зависимости развития клинических форм рахита у детей первого года жизни от транзиторной недостаточности щитовидной железы. Учитывая, что в группу контроля включены практически здоровые дети, сравнение периодов заболевания, степени тяжести и течения рахитического процесса проводили между основной группой и группой сравнения. Результаты представлены в таблицах 13, 14.

При изучении клинических форм рахита было установлено, что, несмотря на проводимую специфическую профилактику витамином D, в течение первого полугодия рахит развивался у 36 ( $60\pm 6\%$ ) шестимесячных детей группы сравнения и 49 ( $81\pm 6\%$ ) детей основной группы ( $p < 0,02$ ), что в 1,35 раза (на  $21\pm 6\%$  случаев) больше в группе с ТНГ. Согласно полученным данным, наибольшая частота активности и выраженности рахитического процесса отмечалась в группе детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Начальные признаки заболевания выявлялись у 26 ( $39\pm 6\%$ ) месячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, что значимо чаще 14 ( $20\pm 5\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,05$ ). С трех месяцев жизни отмечался интенсивный рост заболеваемости рахитом. Частота случаев разгара болезни в основной группе (с ТНГ) составила 20 ( $31\pm 6\%$ ) случаев, против 11 ( $16\pm 4\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и нарастала к полугоду до 32 ( $53\pm 6\%$ ) и 21 ( $35\pm 6\%$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ). сохраняя активность во II полугодии (рис.5).

Динамика развития клинических форм рахита у детей первого года жизни основной группы в зависимости от функциональной недостаточности щитовидной железы,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические формы		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
		Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ	Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ
		n=66		n=66		n=60		n=50		n =48	
Период	Начальный	26/ 39±6	28,5- 51,45	21/ 32±6	21,85- 43,79	17/ 28±6	18,5- 40,76	-	-	-	-
	Разгар	-	-	20/ 31±6	20,55- 42,22	32/ 53±6	40,89- 65,37	26/ 52±7	38,51- 65,2	16/ 33±7	21,67- 47,46
	Реконвалесценция	-	-	-	-	-	-	17/ 34±7	22,44- 47,85	25/ 52±7	38,33- 65,53
Течение	Острое	26/ 39±6	28,5- 51,45	41/ 62±6	50,06- 72,85	31/ 52±7	39,31- 63,83	-	-	-	-
	Подострое	-	-	-	-	17/ 28±6	18,5- 40,76	40/ 80±6	66,96- 88,76	38 / 79±6	65,74- 88,27
	Рецидивирующие	-	-	-	-	1/ 2±2	0,3- 8,86	3/ 6±3	2,06- 16,22	3/ 6±4	2,15- 16,84
Степень тяжести	I	26/ 39±6	28,5- 51,45	41/ 62±6	50,06- 72,85	20/ 33±6	22,73- 45,94	18/ 36±7	24,14- 49,86	18/ 37±7	25,22- 51,64
	II	-	-	-	-	29/ 48±7	36,17- 60,69	25/ 50±7	36,64- 63,36	23/ 48±7	34,47- 61,67

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Динамика развития клинических форм рахита у детей первого года жизни группы сравнения,  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические формы		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
		Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
		n=68		n=68		n=60		n=55		n=50	
Период	Начальный	14/ 20 $\pm$ 5	12,68- 31,64	17/ 24 $\pm$ 5	16,24- 36,44	15/ 25 $\pm$ 6	15,78- 37,23	-	-	-	-
	Разгар	-	-	11/ 16 $\pm$ 4	9,28- 26,69	21/ 35 $\pm$ 6	24,17- 47,64	20/ 36 $\pm$ 6	24,93- 49,57	7/ 14 $\pm$ 5	6,95- 26,19
	Реконвалесценция	-	-	-	-	-	-	13/ 23 $\pm$ 6	14,37- 36,35	23/ 46 $\pm$ 7	32,97- 59,60
Течение	Острое	14/ 20 $\pm$ 5	12,68- 31,64	28/ 40 $\pm$ 6	30,26- 53,04	19/ 32 $\pm$ 6	21,31- 44,24	-	2,86- 17,26	-	-
	Подострое	-	-	-	-	17/ 28 $\pm$ 6	18,5- 40,76	30/ 54 $\pm$ 7	41,53- 66,98	28 / 56 $\pm$ 7	42,31- 68,84
	Рецидивирующие	-	-	-	-	-	-	3/ 5 $\pm$ 3	1,87- 14,85	2/ 4 $\pm$ 3	1,10- 13,46
Степень тяжести	I	14/ 20 $\pm$ 5	12,68- 31,64	28/ 40 $\pm$ 6	30,26- 53,04	13/ 22 $\pm$ 5	13,13- 33,62	12/ 21 $\pm$ 6	12,95- 34,37	14/ 28 $\pm$ 6	17,47- 41,67
	II	-	-	-	-	23/ 38 $\pm$ 6	27,09- 50,98	21/ 38 $\pm$ 7	26,51- 51,39	16/ 32 $\pm$ 7	20,76- 45,81

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

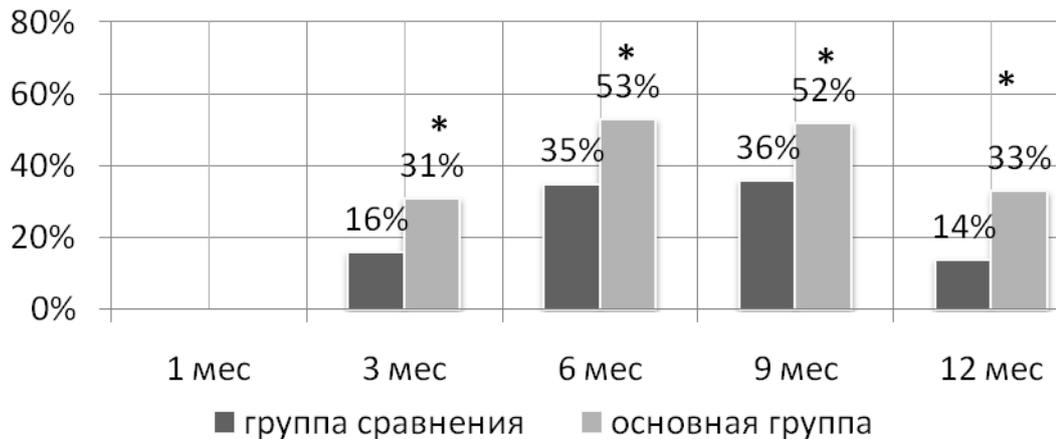


Рис. 5. Частота случаев разгара рахита у наблюдаемых детей

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

В связи с чем витамин D назначался в лечебных дозах (с учетом степени тяжести, активности и характера течения). При достижении терапевтического эффекта лечебную дозу заменяли профилактической от 500 до 1000 МЕ. К концу первого года жизни период реконвалесценции отмечен у 25 ( $52 \pm 7\%$ ) детей основной группы и у 23 ( $46 \pm 7\%$ ) группы сравнения.

Рахит легкой степени тяжести в I полугодии с большей частотой выявлялся у 41 ( $62 \pm 6\%$ ) трехмесячных детей основной группы против 28 ( $40 \pm 6\%$ ) случаев группы сравнения ( $p < 0,01$ ). Наиболее выраженная тяжесть течения рахитического процесса определялась во втором полугодии, где со II степенью наблюдалось 25 ( $50 \pm 7\%$ ) девятимесячных детей основной группы против 21 ( $38 \pm 7\%$ ) детей группы сравнения соответственно ( $p < 0,05$ ), что в 1,32 раза (на  $12 \pm 7\%$ ) больше в группе с ТНГ. К году частота рахита средней степени тяжести в сравниваемых группах не имела значимых различий ( $p > 0,05$ ).

У детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, отмечалась высокая частота острого течения рахита. В первые месяцы жизни признаки остроты процесса выявлялись в 26 ( $39 \pm 6\%$ ) случаях против 14 ( $20 \pm 5\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,05$ ), продолжая нарастать в первом полугодии до 31 ( $52 \pm 7\%$ ) в сравнении с

19 (32±6%) случаев, ( $p < 0,05$  к группе сравнения) и характеризовались постепенным замедленным переходом в подострое течение во втором полугодии.

К году подострое течение рахита (как следствие кальций-фосфорных нарушений на фоне транзиторной недостаточности щитовидной железы) определялось у 38 (79±6%) детей основной группы против 28 (56±7%) группы сравнения ( $p < 0,05$ ). У детей 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.6).

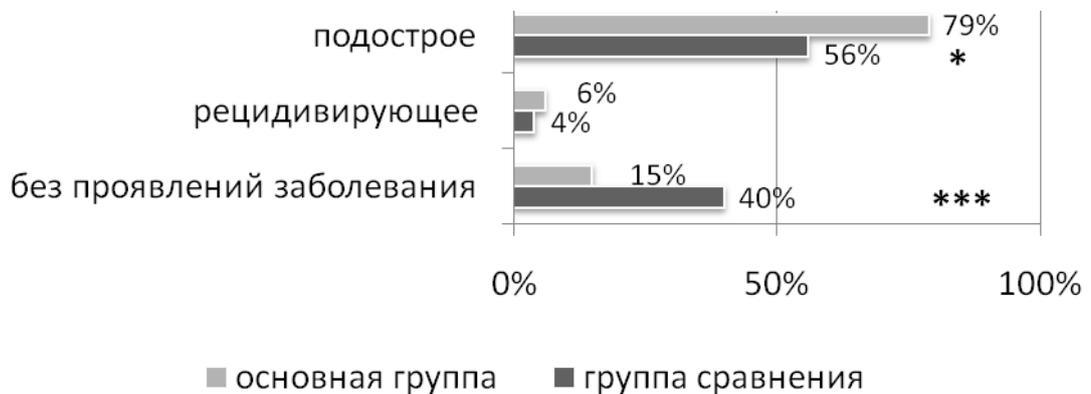


Рис. 6. Клиническое течение рахита в 1 год у наблюдаемых детей  
Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – при сравнении основной группы и группы сравнения

Анализ результатов исследования показал, что более выраженные проявления рахита отмечались у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Они характеризовались прогрессирующим острым течением, нарастающей активностью рахитического процесса с пиком заболеваемости у шестимесячных детей и преобладанием средней степени тяжести во втором полугодии жизни.

Таким образом, полученные фактические данные подтверждают 1 положение, выносимое на защиту о том, 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.

### 3.2. Динамика содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом

Согласно поставленным задачам исследования, проведено изучение фосфорно-кальциевого обмена (содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови) при рахите у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

Для сравнения средних значений количественных данных биохимических показателей сыворотки крови в группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты сравнения средних показателей общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей в наблюдаемых группах представлены в таблице 15.

Таблица 15

Результаты сравнения средних показателей общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей в наблюдаемых группах методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

Возраст/ Показатели	ANOVA				
	1мес.	3мес.	6мес.	9мес.	12мес.
Са общ.	$F_{2,164}=20,218;$ $p<0,001$	$F_{2,164}=69,847;$ $p<0,001$	$F_{2,150}=50,146;$ $p<0,001$	$F_{2,132}=31,157;$ $p<0,001$	$F_{2,123}=47,158;$ $p<0,001$
Са ион.	$F_{2,164}=8,182;$ $p<0,001$	$F_{2,164}=26,800;$ $p<0,001$	$F_{2,150}=7,041;$ $p=0,001$	$F_{2,132}=3,977;$ $p=0,021$	$F_{2,123}=3,687;$ $p=0,028$
Р	$F_{2,164}=36,029;$ $p<0,001$	$F_{2,164}=36,785;$ $p<0,001$	$F_{2,150}=25,972;$ $p<0,001$	$F_{2,132}=43,570;$ $p<0,001$	$F_{2,123}=37,769;$ $p<0,001$
ЩФ	$F_{2,164}=18,512;$ $p<0,001$	$F_{2,164}=26,314;$ $p<0,001$	$F_{2,150}=71,350;$ $p<0,001$	$F_{2,132}=82,221;$ $p<0,001$	$F_{2,123}=22,201;$ $p<0,001$

Примечание: F – число Фишера, p – достоверность различий между подгруппами.

Согласно полученным данным, при сравнении биохимических показателей сыворотки крови у детей в группах, были выявлены статистически значимые различия. При проведении сравнений в группах устанавливали более высокий уровень значимости  $p=0,017$ . В качестве контроля использовались результаты средних значений биохимических показателей сыворотки крови, полученные при обследовании 33 практически здоровых детей контрольной группы, которые в течение всего периода наблюдения не выходили за референтные границы возрастного диапазона и соответствовали описанным в литературе средним нормативным показателям [60,84, 106, 108, 124].

В группе контроля 95% доверительный интервал для общего кальция составил: (ДИ: 2,47–2,66), для ионизированного кальция – (ДИ: 1,18–1,23), для неорганического фосфора – (ДИ: 1,98–2,42), для щелочной фосфатазы – (ДИ: 222,42–340,40) ммоль/л. Напротив, у детей в основной группе и группе сравнения выявлялись нарушения показателей фосфорно-кальциевого обмена (табл. 16).

Таблица 16

Возрастная 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.

Средние значения общего кальция сыворотки крови у детей в данных группах были ниже средних показателей группы контроля. У детей группы

сравнения в 1 месяц уровень кальция составил  $2,37 \pm 0,01$  ммоль/л, что в среднем на  $0,145$  ( $SD=0,024$ ) ммоль/л ниже, чем у месячных детей КГ  $-2,51 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t=5,928, df=99, p<0,001$ ). В основной группе соответственно -  $2,40 \pm 0,01$  ммоль/л, что в среднем на  $0,111$  ( $SD=0,022$ ) ммоль/л ниже, чем в КГ ( $t=4,966, df=97, p<0,001$ ). При сравнении средних значений кальция у месячных детей группы сравнения и основной группы статистически значимых различий не выявлено ( $t=1,862, df=132, p=0,065$ ).

К третьему месяцу жизни у детей с проявлениями рахита сохранялась тенденция к гипокальцемии, с превалированием в основной группе (при его сочетании с ТНГ). Среднее значение общего кальция в группе сравнения составило  $2,42 \pm 0,01$  ммоль/л, что в среднем на  $0,171$  ( $SD=0,023$ ) ммоль/л ниже  $2,59 \pm 0,02$  ммоль/л контрольной группы ( $t=7,461, df=99, p<0,001$ ). В основной группе данный показатель соответствовал  $2,30 \pm 0,02$  ммоль/л, что в среднем на  $0,298$  ( $SD=0,027$ ) ммоль/л ниже, чем в группе контроля ( $t=11,064, df=97, p<0,001$ ). При сравнении средних показателей общего кальция у трехмесячных детей основной группы и группы контроля установлена значимость различий. В группе детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, значение кальция в среднем на  $0,127$  ( $SD=0,021$ ) ммоль/л было ниже, чем в группе детей без нарушений функции щитовидной железы ( $t=-6,034, df=132, p<0,001$ ).

К началу шестого месяца жизни средние показатели кальция в сыворотке крови у детей основной группы составили  $2,34 \pm 0,02$  ммоль/л. Это в среднем на  $0,246$  ( $SD=0,026$ ) ммоль/л ниже, чем в КГ -  $2,58 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t=9,510, df=90, p<0,001$ ) и на  $-0,067$  ( $SD=0,022$ ) ммоль/л ниже, чем в группе сравнения ( $t=-3,092, df=79, p=0,003$ ). Во втором полугодии жизни у детей группы сравнения и основной группы отмечалось повышение уровня кальция, но при сравнении с контрольной группой, показатели оставались достоверно ниже ( $p<0,001$ ) и соответствовали нижним границам референтных значений КГ. В группе детей с ТНГ установлена обратная корреляция между уровнем ТТГ и содержанием общего кальция в сыворотке крови ( $r=-0,54, p<0,001$ ). Это может

свидетельствовать о том, что неонатальная гипертиреотропинемия способствует снижению уровня общего кальция в сыворотке крови (рис.7).

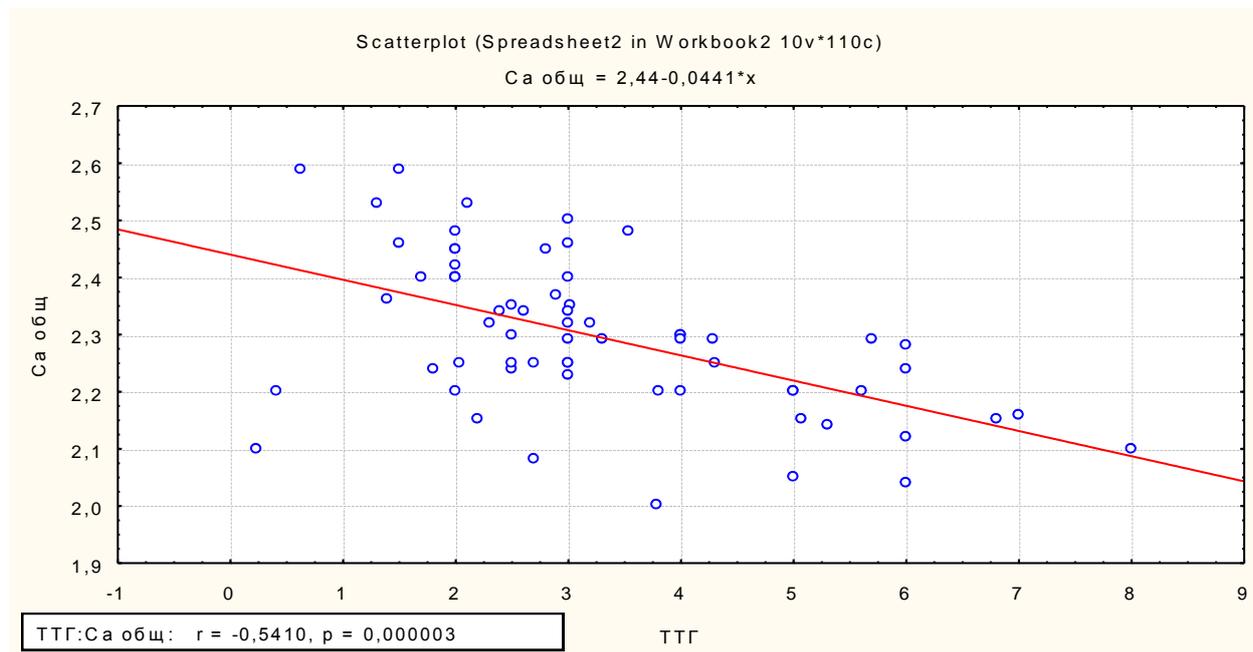


Рис.7. График корреляции ТТГ и общего кальция сыворотки крови

В девять месяцев среднее значение общего кальция в группе сравнения составило  $2,44 \pm 0,01$  ммоль/л, что на  $0,150$  ( $SD=0,025$ ) ммоль/л ниже, чем в КГ-  $2,59 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t=6,075$ ,  $df=36,599$ ,  $p<0,001$ ) и статистически не значимо на  $0,040$  ( $SD=0,020$ ) ммоль/л выше, чем  $2,40 \pm 0,02$  ммоль/л в основной группе ( $t=-1,977$ ,  $df=68,677$ ,  $p=0,052$ ). К году у детей с рахитом основной группы средний уровень кальция соответствовал  $2,44 \pm 0,02$  ммоль/л. Это в среднем на  $0,214$  ( $SD=0,026$ ) ммоль/л статистически значимо ниже  $2,65 \pm 0,02$  ммоль/л группы контроля ( $t=8,254$ ,  $df=74$ ,  $p<0,001$ ) и на  $0,054$  ( $SD=0,193$ ) ммоль/л ниже показателей группы сравнения -  $2,50 \pm 0,01$  ммоль/л ( $t=-2,788$ ,  $df=72,425$ ,  $p=0,007$ ).

На протяжении первого года жизни у детей в наблюдаемых группах выявлялись изменения средних значений ионизированного кальция сыворотки крови (табл. 17). В контрольной группе данные показатели находились в пределах возрастной нормы ( $1,05-1,23$  ммоль/л) и соответствовали верхним границам референтных значений.

Возрастная 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.

У месячных детей КГ среднее значение ионизированного кальция сыворотки крови соответствовало  $1,19 \pm 0,004$  ммоль/л, что в среднем на 0,019 (SD=0,005) ммоль/л выше  $1,17 \pm 0,003$  ммоль/л группы сравнения и основной группы ( $t=3,683$ ,  $df=99$ ,  $p<0,001$ ). Средние показатели ионизированного кальция в группах основной и сравнения не различались между собой ( $t=0,480$ ,  $df=132$ ,  $p=0,632$ ). В трехмесячном возрасте у детей группы сравнения среднее значение ионизированного кальция сыворотки крови сохранялось на уровне  $1,17 \pm 0,01$  ммоль/л. Это в среднем на 0,043 (SD=0,008) ммоль/л ниже  $1,21 \pm 0,003$  ммоль/л КГ ( $t=5,168$ ,  $df=90,299$ ,  $p<0,001$ ). У детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы средние концентрации ионизированного кальция продолжали снижаться и составили  $1,15 \pm 0,003$  ммоль/л. При сравнении данных показателей с КГ и группой сравнения установлены статистически значимые различия. У трехмесячных детей основной группы показатели ионизированного кальция в среднем на 0,027 (SD=0,008) ммоль/л были ниже средних значений группы сравнения ( $t= -3,500$ ,  $df=94,311$ ,  $p=0,001$ ) и на 0,063 (SD=0,005) ммоль/л ниже, чем в КГ ( $t=12,284$ ,  $df=97$ ,  $p<0,001$ ).

По нашему мнению у наблюдаемого контингента детей происходило напряжение системы экстренной регуляции кальциевого гомеостаза, которое осуществлялось в ущерб костной ткани, за счет усиленной резорбции костей и развития симптомов остеомалации (см. главу 3.1.2.). В пользу этого свидетельствует достоверная гипофосфатемия, что ведет патогенетически к развитию и прогрессирования рахита.

Корреляционный анализ показал обратную зависимость средних значений ионизированного кальция сыворотки крови от уровня тиреотропного гормона ( $r=-0,63$ ,  $p<0,001$ ). Это может говорить о том, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у детей первого года жизни способствует развитию отрицательного кальциевого баланса в организме и содействует развитию рахита (рис.8).

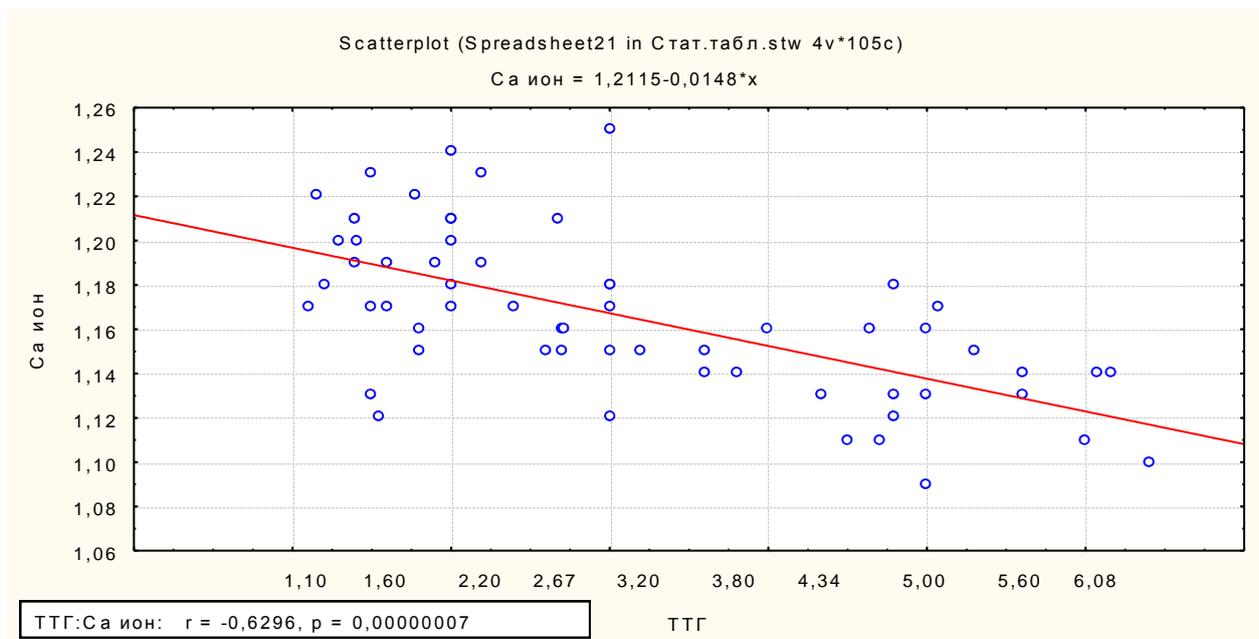


Рис 8. График корреляции ТТГ и ионизированного кальция сыворотки крови

К концу первого полугодия среднее значение ионизированного кальция в основной группе ( $1,17 \pm 0,01$  ммоль/л) оставалось значимо ниже в среднем на  $0,037$  ( $SD=0,006$ ) ммоль/л показателя КГ –  $1,20 \pm 0,003$  ммоль/л ( $t=6,062$ ,  $df=89,455$ ,  $p<0,001$ ). Статистически значимых различий при сравнении результатов основной группы и группы сравнения ( $t=-1,894$ ,  $df=95,332$ ,  $p=0,061$ ), группы сравнения и КГ ( $t=2,199$ ,  $df=82,256$ ,  $p=0,031$ ) не выявлено. В девять месяцев у детей в группах

отмечалась тенденция к повышению уровня ионизированного кальция. В основной группе данный показатель составил  $1,1952 \pm 0,004$  ммоль/л, что в среднем на  $0,018$  ( $SD=0,006$ ) ммоль/л ниже  $1,21 \pm 0,003$  ммоль/л КГ ( $t=3,171$ ,  $df=78$ ,  $p=0,002$ ), но не имел значимых различий с группой сравнения ( $1,995 \pm 0,004$  ммоль/л,  $p=0,463$ ). При сравнении средних результатов групп сравнения и контроля достоверных различий не выявлено ( $t=2,390$ ,  $df=1,401$ ,  $p=0,019$ ).

К году средние показатели ионизированного кальция у детей основной группы и группы сравнения не имели статистически значимых различий между собой ( $p=0,929$ ), но оставались значимо ниже данных контрольной группы ( $p=0,015$ ). В группе сравнения ионизированный кальций соответствовал  $1,21 \pm 0,002$  ммоль/л, что в среднем на  $0,012$  ( $SD=0,005$ ) ммоль/л ниже  $1,22 \pm 0,004$  ммоль/л КГ ( $t=2,495$ ,  $df=76$ ,  $p=0,015$ ). В группе с нарушением функции щитовидной железы –  $1,20 \pm 0,003$  ммоль/л, что в среднем на  $0,0123$  ( $SD=0,005$ ) ммоль/л ниже показателя группы контроля ( $t=2,482$ ,  $df=74$ ,  $p=0,015$ ).

Таким образом, наши исследования показывают, что определение ионизированного кальция имеет меньшее диагностическое значение, чем определение общего кальция в сыворотке крови.

Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови у детей определяли с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Олимпус» для автоматизированного биохимического анализатора «Олимпус АУ-400». Возрастной референтный диапазон для фосфора составили  $1,45 - 3,10$  ммоль/л. У детей КГ (практически здоровые) средние уровни неорганического фосфора соответствовали возрастным значениям и были взяты в качестве контроля.

У детей основной группы и группы сравнения на протяжении всего периода наблюдения средние показатели фосфора сыворотки крови имели существенные изменения в сравнении с КГ ( $p<0,001$ ). Они характеризовались нарастающей тенденцией к гипофосфатемии, особенно у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы (табл.18).

Возрастная динамика средних значений неорганического фосфора (P) 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
P (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 месяц у детей основной группы средний уровень фосфора составил  $1,73 \pm 0,03$  ммоль/л, что в среднем на  $0,354$  ( $SD=0,039$ ) ммоль/л ниже  $2,09 \pm 0,02$  ммоль/л группы контроля ( $t=9,017$ ,  $df=92,531$ ,  $p<0,001$ ) и на  $0,177$  ( $SD=0,038$ ) ммоль/л ниже показателя группы сравнения:  $1,91 \pm 0,02$  ммоль/л. Выявленные различия статистически значимы ( $t=-4,657$ ,  $df=90,498$ ,  $p<0,001$ ).

К третьему месяцу жизни у детей с проявлениями рахита данная тенденция сохранялась и сопровождалась продолжающимся снижением уровня фосфора в крови с преобладанием в группе детей с ТНГ. У трехмесячных детей основной группы средняя концентрация неорганического фосфора составила  $1,68 \pm 0,03$  ммоль/л, что в среднем на  $0,328$  ( $SD=0,029$ ) ммоль/л значимо ниже средних значений КГ:  $2,0 \pm 0,01$  ммоль/л ( $t=11,424$ ,  $df=92,312$ ,  $p<0,001$ ). В группе сравнения данный показатель соответствовал  $1,82 \pm 0,02$  ммоль/л. Это в среднем на  $0,191$  ( $SD=0,027$ ) ммоль/л значимо ниже, чем в группе контроля ( $t=7,174$ ,  $df=91,18$ ,  $p<0,001$ ). При сравнении результатов основной группы и группы сравнения установлены значимые различия. В группе детей с транзиторным гипотиреозом

содержание фосфора на  $0,137$  ( $SD=0,034$ ) ммоль/л было ниже, чем у детей группы сравнения ( $t=-4,002$ ,  $df=132,18$ ,  $p<0,001$ ).

Установлена обратная корреляция ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ) между уровнем ТТГ и содержанием неорганического фосфора в сыворотке крови (рис.9).

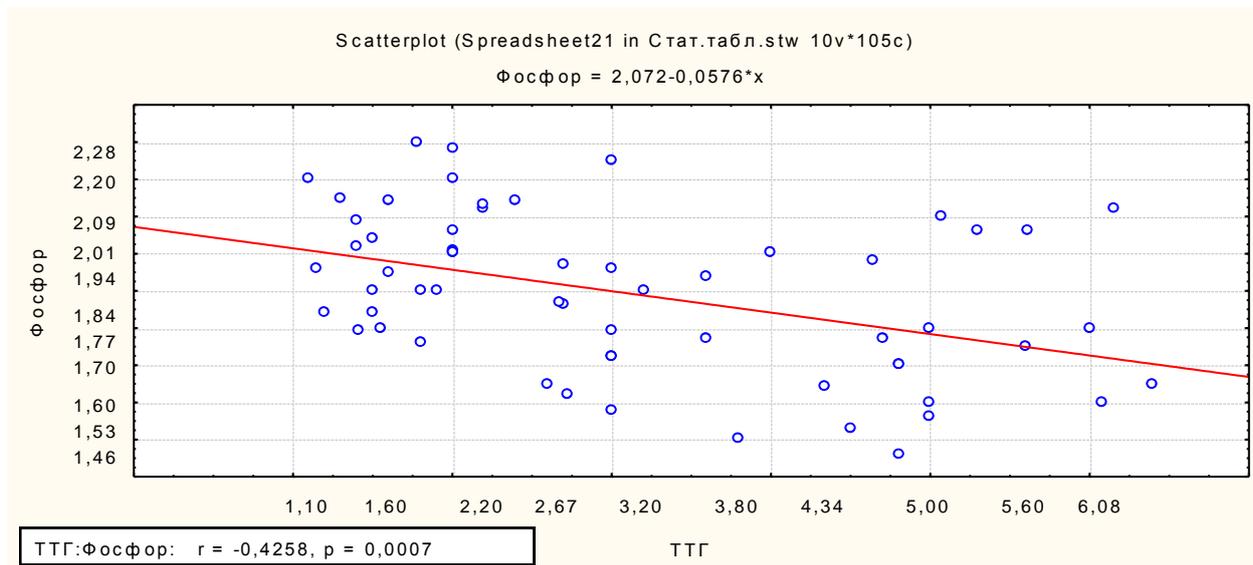


Рис.9. График корреляции ТТГ и неорганического фосфора сыворотки крови

Это может указывать на то, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у детей первого года жизни способствует снижению неорганического фосфора в сыворотке крови и прогрессированию рахита.

К концу первого полугодия у детей без нарушения функции щитовидной железы наблюдалась более выраженная тенденция к повышению концентрации фосфора в крови по сравнению с основной группой. В группе сравнения средние значения фосфора соответствовали  $2,04 \pm 0,01$  ммоль/л, что в среднем на  $0,145$  ( $SD=0,030$ ) ммоль/л выше  $1,89 \pm 0,03$  ммоль/л основной группы ( $t=-4,714$ ,  $df=88,385$ ,  $p<0,001$ ). В девять месяцев у детей группы сравнения средний уровень фосфора составил  $2,12 \pm 0,02$  ммоль/л, что в среднем на  $0,104$  ( $SD=0,026$ ) ммоль/л выше данного показателя в основной группе -  $2,02 \pm 0,02$  ммоль/л, ( $t=-3,957$ ,  $df=90,085$ ,  $p<0,001$ ), но статистически достоверно ниже КГ -  $2,30 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t=6,742$ ,  $df=83$ ,  $p<0,001$ ).

К году средние значения фосфора в основной группе соответствовали  $2,10 \pm 0,02$  ммоль/л. Это в среднем на  $0,273$  ( $SD=0,029$ ) ммоль/л ниже, чем

2,37±0,03 ммоль/л в КГ ( $t=9,307$ ,  $df=74$ ,  $p<0,001$ ) и на -0,114 ( $SD=0,027$ ) ммоль/л ниже, чем 2,21±0,02 ммоль/л в группе сравнения. Выявленные различия статистически значимые ( $t=-4,229$ ,  $df=96$ ,  $p<0,001$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сочетание рахита и транзиторной недостаточности щитовидной железы содействует метаболическим нарушениям, чем и объясняются замедленные темпы нормализации клинических симптомов у наблюдаемых пациентов (см. главу 3.1.1, 3.1.2.).

В отличие от контрольной группы, где средние показатели щелочной фосфатазы сохранялись в пределах возрастной нормы (73–345 ммоль/л), у детей основной группы и группы сравнения выявлялись изменения активности щелочной фосфатазы (табл.19).

Таблица 19

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

В месячном возрасте в группе сравнения данный показатель составил 342,49±7,05 ммоль/л, что в среднем на 27,43 ( $SD=11,74$ ) ммоль/л выше 315,06±8,50 ммоль/л КГ ( $t=-2,337$ ,  $df=99$ ,  $p=0,021$ ). У детей с нарушением

функции щитовидной железы уровень щелочной фосфатазы соответствовал  $385,21 \pm 7,53$  ммоль/л. Это в среднем на  $42,72$  ( $SD=10,31$ ) ммоль/л значимо выше, чем в группе сравнения ( $t=4,143$ ,  $df=132$ ,  $p<0,001$ ) и на  $-70,16$  ( $SD=12,2375$ ) ммоль/л выше результата КГ ( $t=-5,733$ ,  $df=97$ ,  $p<0,001$ ).

В течение первого полугодия у детей с рахитом активность щелочной фосфатазы динамически нарастала с максимальным увеличением средних показателей к третьему месяцу жизни. Так, в группе сравнения она соответствовала  $453,59 \pm 18,66$  ммоль/л, что в среднем на  $120,55$  ( $SD=19,01$ ) ммоль/л значимо выше  $333,04$  ммоль/л группы контроля ( $t=-6,343$ ,  $df=71,892$ ,  $p<0,001$ ), но на  $76,34$  ( $SD=24,52$ ) ммоль/л значимо ниже  $529,93 \pm 15,8$  ммоль/л в основной группе ( $t=3,113$ ,  $df=132$ ,  $p=0,002$ ). В шесть месяцев активность щелочной фосфатазы сохранялась повышенной и определялась в среднем на  $88,27$  ( $SD=23,31$ ) ммоль/л значимо выше у детей основной группы -  $520,4 \pm 18,77$  ммоль/л ( $t=4,141$ ,  $df=90,574$ ,  $p<0,001$ ) против  $432,14 \pm 10,10$  ммоль/л группы сравнения, что подтверждало активность и остроту протекающего рахитического процесса в данный период.

К девяти месяцам средние показатели щелочной фосфатазы в группе сравнения составили  $328,34 \pm 3,18$  ммоль/л, что в среднем на  $78,05$  ( $SD=4,92$ ) ммоль/л выше  $250,29 \pm 3,21$  ммоль/л группы контроля ( $t=-15,871$ ,  $df=83$ ,  $p<0,001$ ), но статистически значимо ниже в среднем на  $83,57$  ( $SD=12,66$ ) ммоль/л средних значений основной группы -  $411,9 \pm 12,25$  ммоль/л ( $t=6,601$ ,  $df=55,586$ ,  $p<0,001$ ). Это свидетельствует о том, что у детей основной группы (с ТНГ) имеются длительные метаболические нарушения в костной ткани, сопровождающиеся замедленным отложением кальция в костный матрикс, отрицательным кальциевым балансом и потерей фосфатов. Такими нарушениями объясняется имеющаяся клиническая картина рахита у наблюдаемых детей (см. главу 3.1.1., 3.1.2., 3.1.3.).

К году средние значения активности щелочной фосфатазы в основной группе соответствовали  $348,58 \pm 15,24$  ммоль/л и были достоверно выше на  $71,67$

(SD=15,39) ммоль/л показателей группы сравнения ( $t=4,656$ ,  $df=48,847$ ,  $p<0,001$ ) и на 93,69 (SD=15,67) ммоль/л выше КГ ( $t=-5,980$ ,  $df=52,140$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, показана зависимость биохимических показателей рахита у доношенных детей первого года жизни от транзиторной недостаточности щитовидной железы. Отмечено значимое нарастающее снижение средних значений кальция (общего, ионизированного) и неорганического фосфора в первом полугодии у детей основной группы по сравнению с КГ и группой сравнения ( $p<0,001$ ), носивших затяжной характер и замедленные темпы нормализации. Повышение уровня активности щелочной фосфатазы, как показателя остроты рахитического процесса, начиная с месячного возраста у детей основной группы, выявлялось значимо выше, чем в КГ и группе сравнения и достоверно превышало средние значения на протяжении первого полугодия ( $p<0,001$ ). Несмотря на снижение активности щелочной фосфатазы у девятимесячных детей основной группы, к году средние показатели оставались значимо выше средних значений групп сравнения и контроля ( $p<0,001$ ).

Как видно из представленных фактических данных, полученных при изучении динамики содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей, доказано 2 положение, выносимое на защиту о том, что транзиторное снижение функции щитовидной железы у детей первого года жизни способствует нарушению фосфорно-кальциевого обмена и тем самым повышает заболеваемость рахитом.

### **3.3. Динамика показателей кальцийрегулирующих гормонов (паратгормона, кальцитонина, 25-гидроксиколекальциферола) в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом**

Исходя из задач исследования, проведено изучение содержания паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и 25-гидроксиколекальциферола

(25(OH)D<sub>3</sub>) в сыворотке крови у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Обработка полученных данных проведена с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (табл. 20).

Таблица 20

Результаты сравнения средних показателей паратгормона, кальцитонина, 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у детей в наблюдаемых группах методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

Возраст/ Показатели	ANOVA				
	1мес.	3мес.	6мес.	9мес.	12мес.
ПТГ	F <sub>2,164</sub> =50,190; p<0,001	F <sub>2,164</sub> =20,159; p<0,001	F <sub>2,150</sub> =14,170; p<0,001	F <sub>2,132</sub> =21,369; p<0,001	F <sub>2,123</sub> =6,372; p=0,002
КТ	F <sub>2,164</sub> =119,403; p<0,001	F <sub>2,164</sub> =81,616; p<0,001	F <sub>2,150</sub> =69,283; p<0,001	F <sub>2,132</sub> =79,506; p<0,001	F <sub>2,123</sub> =37,920; p<0,001
25(OH)D <sub>3</sub>	F <sub>2,164</sub> =42,621; p<0,001	F <sub>2,164</sub> =820,511 p<0,001	F <sub>2,150</sub> =402,994 p=0,001	F <sub>2,132</sub> =678,072 p=0,021	F <sub>2,123</sub> =1001,719 p=0,028

Примечание: F – число Фишера, p – достоверность различий между подгруппами.

Как видно из данной таблицы, при сравнении средних значений кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови у детей в наблюдаемых группах установлены статистически значимые различия. При сравнения средних значений количественных переменных в независимых группах применялась поправка Бонферрони (Bonferroni) с изменением с критического уровня значимости p=0,017. В качестве контроля использовались результаты средних показателей кальцийрегулирующих гормонов практически здоровых детей КГ, которые соответствовали возрастным пределам и описанным в литературе нормативам [35, 49, 113]. Референтный возрастной диапазон стандартных лабораторных наборов для определения ПТГ составил 11–43 пг/мл, для КТ: <19 пг/мл, для 25(OH)D<sub>3</sub>: 30–70 нг/мл. У детей контрольной группы 95% доверительный интервал для ПТГ составил: (ДИ: 16,49–24,34), для КТ–(ДИ: 11,75–15,24), для 25(OH)D<sub>3</sub>–(ДИ: 48,9–66,5).

У детей контрольной группы средние уровни КТ, 25(OH)D<sub>3</sub> на протяжении всего периода наблюдения приближались к верхним границам референтного диапазона, средние концентрации ПТГ соответствовали средним референтным значениям. Напротив, у детей из состава основной группы и группы сравнения выявлялись изменения показателей кальцийрегулирующих гормонов, представленные в таблице 21.

Таблица 21

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

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

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

Уровень паратгормона в группе сравнения составил 28,16±0,41 пг/мл, что в среднем на -5,104 (SD=0,740) пг/мл выше среднего показателя группы контроля - 23,06±0,63 пг/мл (t=-6,902, df=99, p<0,001). В основной группе уровень ПТГ соответствовал 30,02±0,37 пг/мл. Это в среднем на -6,997 (SD=0,680) пг/мл выше, чем в КГ (t=-10,290, df=97, p<0,001). При сравнении средних значений паратгормона у месячных детей основной группы и группы сравнения выявлены статистически значимые различия. У детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом ПТГ в среднем на 1,893 (SD=0,553) пг/мл выше, чем в группе сравнения (t=3,423, df=132, p=0,001).

В течение первого полугодия средние показатели ПТГ у детей 1 и 2 групп оставались статистически значимо выше средних значений контрольной группы с превалированием у детей с транзиторными нарушениями функции щитовидной железы. У трехмесячных детей основной группы уровень паратгормона составил  $29,83 \pm 0,20$  пг/мл, что в среднем на  $-7,247$  ( $SD=0,364$ ) пг/мл выше, чем  $22,58 \pm 0,33$  пг/мл в группе контроля ( $t=-19,902$ ,  $df=97$ ,  $p<0,001$ ) и на  $2,941$  ( $SD=1,009$ ) пг/мл выше, чем  $26,89 \pm 0,99$  пг/мл в группе сравнения ( $t=2,915$ ,  $df=72,299$ ,  $p=0,005$ ).

Установлена прямая корреляция ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ) между уровнем ТТГ и содержанием ПТГ в сыворотке крови (рис.10).

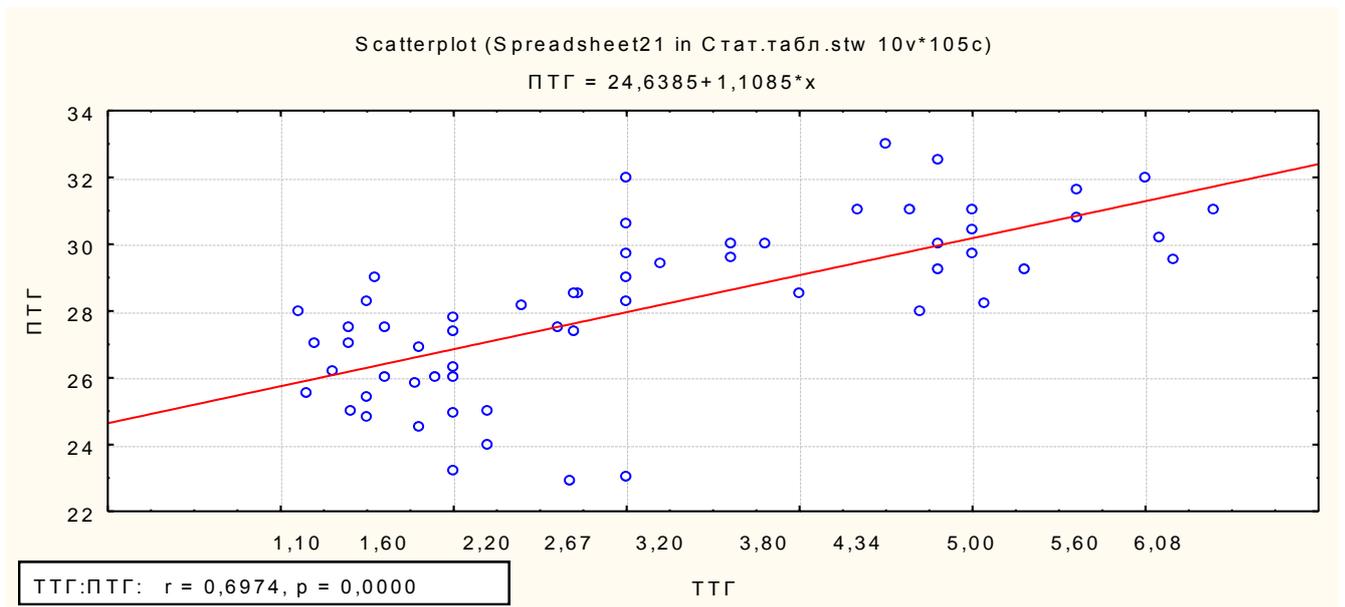


Рис.10. График корреляции ТТГ и ПТГ сыворотки крови

Транзиторная недостаточность щитовидной железы у детей первого года жизни сопровождается повышением концентрации паратгормона в крови, что приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и развитию рахита.

К началу шестого месяца у детей с рахитом группы сравнения уровень ПТГ составил  $25,63 \pm 1,07$  пг/мл, что в среднем на  $-3,812$  ( $SD=1,093$ ) пг/мл выше, чем  $21,82 \pm 0,22$  пг/мл в КГ ( $t=-3,489$ ,  $df=63,924$ ,  $p=0,001$ ). В основной группе (в сочетании с ТНГ) значения ПТГ соответствовали  $28,11 \pm 0,32$  пг/мл, что в среднем на  $-6,288$  ( $SD=0,389$ ) пг/мл выше показателей группы контроля ( $t=-16,177$ ,  $df=90,676$ ,  $p<0,001$ ). При сравнении средних значений паратгормона у

шестимесячных детей 1 и 2 группы значимых различий не выявлено ( $t=2,217$ ,  $df=69,455$ ,  $p=0,030$ ).

Во втором полугодии у детей группы сравнения и основной группы отмечалась тенденция к снижению уровня паратгормона, но, при сравнении с контрольной группой, средние показатели ПТГ оставались достоверно выше ( $p<0,001$ ). В девять месяцев среднее значение уровня ПТГ в группе сравнения составило  $22,79\pm 0,56$  пг/мл, что на  $-3,384$  ( $SD=0,591$ ) пг/мл выше, чем  $19,40\pm 0,19$  пг/мл в группе контроля ( $t=-5,722$ ,  $df=65,817$ ,  $p<0,001$ ) и статистически не значимо ниже на  $0,825$  ( $SD=0,602$ ) пг/мл в сравнении с  $23,61\pm 0,22$  пг/мл основной группы ( $t=1,370$ ,  $df=70,576$ ,  $p=0,175$ ).

К году средние показатели ПТГ в основной группе соответствовали  $19,69\pm 0,19$  пг/мл, что в среднем на  $-2,785$  ( $SD=0,296$ ) пг/мл выше -  $16,91\pm 0,20$  пг/мл КГ ( $t=-9,415$ ,  $df=74$ ,  $p<0,001$ ) и на  $1,350$  ( $SD=0,737$ ) пг/мл выше  $18,20\pm 0,69$  пг/мл группы сравнения ( $t=1,832$ ,  $df=56,080$ ,  $p=0,072$ ). При сравнении средних значений паратгормона 2 группы с КГ значимых различий не выявлено. Уровень ПТГ в КГ в среднем на  $-1,435$  ( $SD=0,74$ ) пг/мл ниже, чем в группе сравнения ( $t=-1,939$ ,  $df=56,692$ ,  $p=0,057$ ).

Проведенный анализ динамики содержания ПТГ в сыворотке крови указывает на сложные патогенетические процессы в организме детей. Выявленное повышение концентрации ПТГ проясняет важные механизмы патогенеза рахита у обследованного контингента. Они заключаются в существенном нарушении гормональной регуляции кальций-фосфорного обмена. Выявленный гиперпаратиреоз вызывает резорбцию костной ткани, приводит к развитию рахита, остеомалации, остеопении и в тоже время к потере неорганического фосфора, что и определяет соответствующую клиническую картину заболевания у наблюдаемых детей 1 и 2 групп (см. главу 3.1.1., 3.1.2.).

На протяжении всего периода наблюдения у детей с проявлениями рахитического процесса, и особенно при его сочетании с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, выявлялись изменения средних

показателей кальцитонина сыворотки крови. Напротив, у детей КГ данные показатели соответствовали возрастной норме (табл.22).

Таблица 22

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

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
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 месяц у детей группы сравнения среднее значение КТ составило  $11,19 \pm 0,26$  пг/мл, что в среднем на 1,22 ( $SD=0,438$ ) пг/мл ниже, чем -  $12,41 \pm 0,33$  пг/мл в КГ ( $t=2,784$ ,  $df=99$ ,  $p=0,006$ ). В основной группе средний показатель кальцитонина был значительно ниже результатов групп сравнения и контроля и соответствовал  $7,37 \pm 0,14$  пг/мл. Это статистически значимо ниже в среднем на 3,827 ( $SD=0,30$ ) пг/мл, чем в группе сравнения ( $t=-12,820$ ,  $df=104,396$ ,  $p<0,001$ ) и на 5,047 ( $SD=0,356$ ) пг/мл, чем в КГ ( $t=14,175$ ,  $df=45,077$ ,  $p<0,001$ ).

К третьему месяцу жизни у детей основной группы (с ТНГ) превалировала тенденция к снижению содержания кальцитонина, где уровень КТ составил  $8,22 \pm 0,18$  пг/мл. Это в среднем на 5,466 ( $SD=0,343$ ) пг/мл значимо ниже  $13,69 \pm 0,31$  пг/мл группы контроля ( $t=15,946$ ,  $df=97$ ,  $p<0,001$ ). В группе сравнения данный показатель соответствовал  $11,60 \pm 0,33$  пг/мл, что в среднем на 2,090 ( $SD=0,459$ ) пг/мл ниже КГ ( $t=4,561$ ,  $df=90,125$ ,  $p<0,001$ ), но на 3,375 ( $SD=0,381$ )

пг/мл выше, чем в основной группе. Выявленные различия статистически значимы ( $t=-8,849$ ,  $df=104,272$ ,  $p<0,001$ ). К концу первого полугодия у детей без нарушения функции щитовидной железы наблюдалась более выраженная тенденция повышения уровня кальцитонина в крови по сравнению с основной группой. Среднее значение КТ в группе сравнения составило  $12,54\pm 0,30$  пг/мл, что в среднем на  $-3,035$  ( $SD=0,391$ ) пг/мл выше  $9,50\pm 0,25$  пг/мл основной группы ( $t=-7,772$ ,  $df=118$ ,  $p<0,001$ ). В девять месяцев в группе сравнения средние показатели КТ продолжали повышаться и соответствовали  $13,52\pm 0,25$  пг/мл. Это в среднем статистически значимо выше на  $-3,171$  ( $SD=0,329$ ) пг/мл  $10,34\pm 0,21$  пг/мл основной группы ( $t=-9,739$ ,  $df=101,662$ ,  $p<0,001$ ), но на  $1,006$  ( $SD=0,38$ ) пг/мл значимо ниже  $14,51\pm 0,24$  пг/мл группы контроля ( $t=2,648$ ,  $df=83$ ,  $p=0,010$ ).

Динамика повышения содержания кальцитонина в крови у детей с функциональной недостаточностью щитовидной оставалась низкой в течение всего периода наблюдения. Вероятно, этим можно объяснить недостаточное отложение кальция в кость, замедленную минерализацию и затяжное течение рахита у обследуемого контингента (основной группы). Корреляционный анализ показал обратную зависимость средних значений КТ от уровня ТТГ в сыворотке крови ( $r=-0,83$ ,  $p<0,001$ ; рис.11).

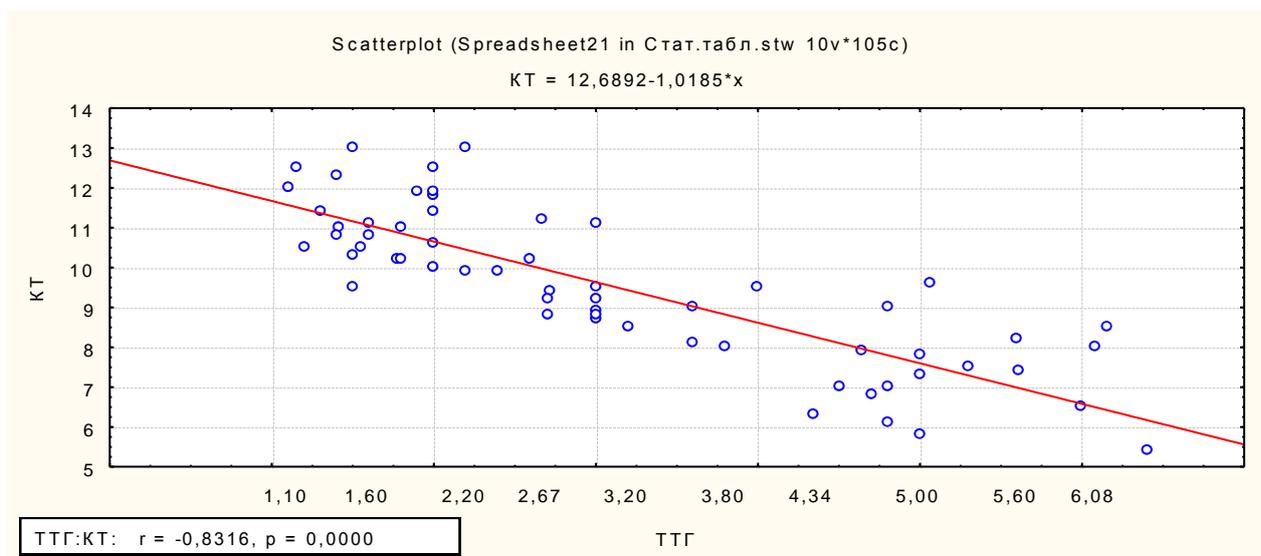


Рис.11. График корреляции ТТГ и КТ сыворотки крови

К году среднее значение КТ соответствовало  $11,90 \pm 0,16$  пг/мл. Это в среднем на  $2,896$  ( $SD=0,263$ ) пг/мл статистически значимо ниже  $14,80 \pm 0,22$  пг/мл контрольной группы ( $t=11,022$ ,  $df=74$ ,  $p<0,001$ ) и на  $-1,992$  ( $SD=0,321$ ) пг/мл ниже  $13,97 \pm 0,26$  пг/мл группы сравнения ( $t=-6,214$ ,  $df=76,507$ ,  $p<0,001$ ).

В процессе проводимого исследования нами впервые в Пензенской области изучено содержание  $25(OH)D_3$  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  $25(OH)D_3$ :  $30-70$  нг/мл и не выходили за границы указанного диапазона. 95% доверительный интервал для средних значений  $25(OH)D_3$  у детей КГ составил (ДИ:  $48,9-66,5$ ) и был взят в качестве контрольного, нормативного показателя 25-гидроксиголекальциферола в нашем регионе. Напротив, при изучении возрастной динамики содержания  $25(OH)D_3$  в сыворотке крови у наблюдаемых детей основной группы и группы сравнения выявлялись значимые различия (табл.23).

Таблица 23

Возрастная динамика средних значений 25-гидроксиголекальциферола ( $25(OH)D_3$ ) в сыворотке крови у детей первого года жизни в зависимости от функциональной недостаточности щитовидной железы,  $M \pm m$

Группы детей		основная		сравнения		контроль		<i>p</i>		
		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.

В месяц среднее значение 25(OH)D<sub>3</sub> в группе контроля составило 49,7±0,44 нг/мл. Это в среднем на 9,585 (SD=0,537) нг/мл значимо выше результатов группы сравнения (t=17,863, df=99, p<0,001) и на 10,227 (SD=1,102) нг/мл выше показателей основной группы, (t=9,283, df=85,493, p<0,001). У месячных детей основной группы и группы сравнения средние уровни 25(OH)D<sub>3</sub> соответствовали 39,5 ±1,01 нг/мл и 40,2 ±0,31 нг/мл, не имея статистически значимых различий между собой (t=-0,608, df=76,956, p=0,545).

В трехмесячном возрасте у детей группы сравнения средние концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> существенно не изменились и составили 39,7±0,37 нг/мл. Напротив, в группе детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы отмечалась тенденция к снижению содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови до 30,8±0,25 нг/мл, что в среднем на - 8,876 (SD=0,444) нг/мл было значимо ниже показателей группы сравнения (t=-19,979, df=115,905, p<0,001).

При этом содержание 25(OH)D<sub>3</sub> менее 30 нг/мл выявлялось в среднем 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.

К шести месяцам жизни средние показатели 25(OH)D<sub>3</sub> у детей с нарушением функции щитовидной железы составили 33,5 ±0,47 нг/мл, в группе сравнения: 35,7 ±0,88 нг/мл (t=-2,226, df=89,867, p=0,029). В контрольной группе средний уровень 25(OH)D<sub>3</sub> соответствовал 61,9±0,39 нг/мл. Это в среднем на 28,482 (SD=0,605) нг/мл значимо выше показателей основной группы (t=47,056, df=89,701, p<0,001) и на 26,276 (SD=0,957) нг/мл – результатов группы сравнения (t=27,449, df=78,777, p<0,001).

Во втором полугодии более выраженная динамика повышения средних концентраций 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови отмечалась у детей без нарушения функции щитовидной железы и к девяти месяцам она составила 41,3±0,39 нг/мл. У детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы темп увеличения содержания 25(OH)D<sub>3</sub> оставался низким и соответствовал 39,2±0,55 нг/мл. Это в

среднем на - 2,052 (SD=0,676) нг/мл значимо ниже показателей группы сравнения ( $t=-3,034$ ,  $df=90,237$ ,  $p=0,003$ ). Выявлена обратная корреляция содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови с уровнем ТТГ ( $r=-0,55$ ,  $p<0,001$ ; рис.12). Это может свидетельствовать о том, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у детей основной группы сопровождалась снижением средних значений 25(OH)D<sub>3</sub>, усиливая витамин D-недостаточность в организме и способствовала развитию рахита.

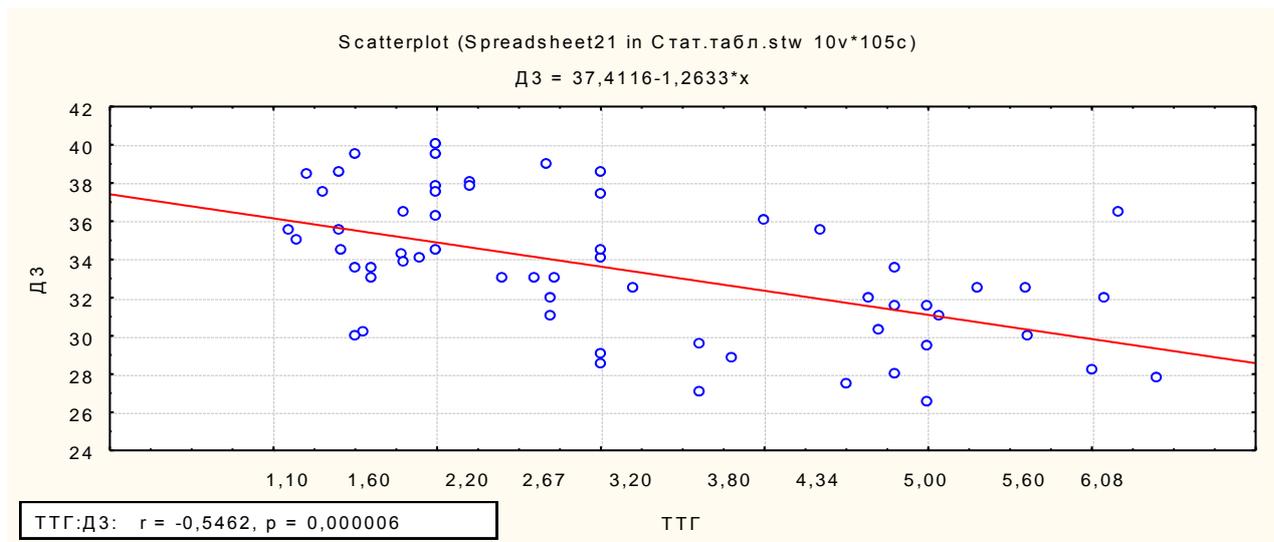


Рис.12. График корреляции ТТГ и 25(OH)D<sub>3</sub> сыворотки крови

К году у детей основной группы, несмотря на повышение среднего уровня 25(OH)D<sub>3</sub> до  $44,7 \pm 0,30$  нг/мл, он оставался значимо ниже средних показателей группы сравнения и КГ (соответственно:  $53,0 \pm 0,30$  нг/мл и  $66,0 \pm 0,30$  нг/мл,  $p<0,001$ ). Такие замедленные темпы повышения 25(OH)D<sub>3</sub> могут указывать на необходимость назначения детям с функциональными нарушениями щитовидной железы более высоких доз витамина D.

Таким образом, проведенный анализ полученных результатов показал зависимость метаболизма кальцийрегулирующих гормонов у детей при рахите от транзиторной недостаточности щитовидной железы.

С месячного возраста в основной группе отмечалось статистически значимое повышение средних значений паратгормона в сыворотке крови по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ). 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 ( $p<0,001$ ).

Средний уровень кальцитонина у детей основной группы в течение всего периода наблюдения был значимо ниже показателей КГ и группы сравнения ( $p<0,001$ ), 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 группы контроля ( $p<0,001$ ). По нашему мнению подобная ситуация может быть обусловлена функциональной недостаточностью и низкой активностью С-клеток парафолликулярного аппарата у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, что способствовало замедлению темпов минерализации костной ткани.

На протяжении первого полугодия средний уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у детей основной группы был значимо ниже показателей КГ ( $p<0,001$ ). К трехмесячному возрасту у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы отмечалось снижение концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови до  $30,8\pm 0,25$  нг/мл, которое имело значимые различия с группой сравнения ( $p<0,001$ ). Во втором полугодии, несмотря на динамическое повышение значений  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в основной группе, содержания 25-гидроксиколекальциферола значимо отличалось от показателей групп сравнения ( $p=0,003$ ) и контроля ( $p<0,001$ ).

Проведенные исследования и анализ полученных результатов позволяют прогнозировать риск развития рахита и проводить его доклиническую диагностику, основываясь на оценке межгормонального взаимодействия кальцийрегулирующей и гипофизарно-тиреоидной систем у детей с функциональной недостаточностью щитовидной железы.

Транзиторное снижение гормональной активности щитовидной железы сопровождается повышением уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и дисбалансом кальцийрегулирующих систем, способствующих нарушению минерального обмена у растущего организма.

Алгоритм прогнозирования риска развития рахита и его диагностики на доклиническом этапе представлена на рис.13.

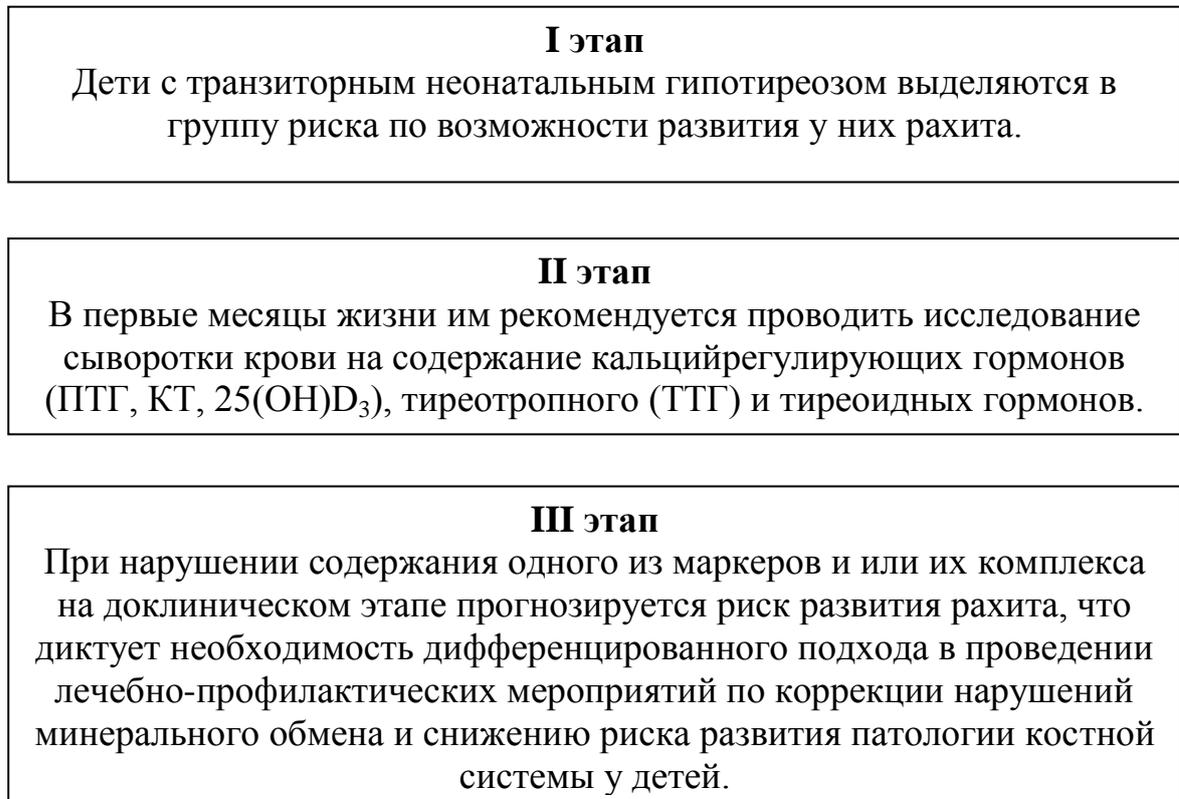


Рис. 13. Алгоритм прогнозирования риска развития рахита и его диагностики на доклиническом этапе

В качестве примера приводим наблюдение за ребенком, находившимся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №2 ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова г. Пензы. Ребенок Г. (история болезни №803) в возрасте 20 дней поступил с диагнозом: Церебральная ишемия. Синдром сниженной нервно-рефлекторной возбудимости. Транзиторный неонатальный гипотиреоз. Беременность у матери протекала с ОРЗ, гестозом II половины на фоне острой внутриутробной гипоксии плода. Ребенок родился от первой беременности путем экстренного кесарева сечения в 40 недель с весом 2900,0, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Состояние при поступлении средней тяжести. Ребенок малоактивный. Крик не громкий. Мышечный тонус в конечностях, двигательная активность снижены. Кости черепа податливы по ходу швов. Большой родничок 2,5 x 2,5 см, не напряжен, малый родничок 0,5 x 0,5 см.

Стреловидный шов приоткрыт на 0,3-0,5 см на всем протяжении. ОГ – 36,0 (+3,0) см с рождения, ОГр - 34 (+3,0) см. Кожа бледно-розовая с легким субиктеричным оттенком. Дыхание в легких пуэрильное, проводится по всем полям. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Чсс 136, чд 40 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю правого ребра. Селезенка не пальпируется. Стул, диурез регулярные. С 4-х недель начал получать витамин D<sub>3</sub> 500 МЕ в сутки.

В биохимическом анализе крови: билирубин общ.-54,5 (референтные значения (р.з.): 2,0-20,4) мкмоль/л, прямой билирубин–9,9 (р.з.: 0,0-6,8) мкмоль/л, Р–2,03 (р.з.:1,45–3,10) ммоль/л, Са общ.–2,3 (р.з.: 2,20-2,65) моль/л, Са ион.–1,15 (р.з.:1,05–1,23) ммоль/л, щелочная фосфатаза–345,7 (р.з.: 83-383) ммоль/л. Паратгормон (ПТГ) сыворотки крови–30,2 (р.з.: 11-43) пг/мл, кальцитонин (КТ)-7,81 (р.з.:<19) пг/мл, 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D<sub>3</sub>)–54,90 (р.з.: 30,00-70,00) нг/мл, ТТГ–4,54 (р.з.: 0,23-3,4) мкМЕ/мл, Т4св.–10,8 (р.з.: 10–23,2) пмоль/мл.

Полученные лабораторные данные показывают, что биохимические показатели крови и уровни кальцийрегулирующих гормонов не выходят за возрастные границы референтных значений, но сохраняется минимальная тиреоидная недостаточность по результатам показателей ТТГ и Т4св. Результаты клинико-лабораторного обследования позволяют прогнозировать риск развития рахита, но для более точной ранней доклинической диагностики и характера течения нарушений фосфорно-кальциевого обмена необходимо исследовать эти показатели в динамике в 3 месяца жизни. В клинической картине в трехмесячном возрасте сохранялась податливость костей черепа, краев большого родничка. Отмечалось прореживание волос на затылке, височных областях, умеренное снижение мышечного тонуса, появления запоров, потливости при кормлении, нарушения сна. Таким образом, выявлялись небольшие клинические признаки преимущественно со стороны вегетативной нервной и мышечной систем, характерные для начального периода рахита. Но при лабораторном исследовании сыворотки крови содержание ПТГ нарастало и составило 47,3 пг/мл, КТ снизился до 5,3 пг/мл, а концентрация 25(ОН)D<sub>3</sub> была ниже 21,70 нг/мл, уровень ТТГ уменьшился до 3,79 мкМЕ/мл, приближаясь к верхнему референтному значению,

Т4св. составил 20,9 пмоль/л, показатели кальция и фосфора соответствовали референтным границам (Са-2,2 ммоль/л, Р-1,9 ммоль/л), ЩФ-812 ммоль/л. Т.е. в динамике ПТГ нарастал (на 25-30%) и превысил верхний референтный диапазон, КТ снизился на 15%, а 25(ОН)D<sub>3</sub>-на 40-50% и находился ниже нижнего референтного значения (указывая на недостаток витамина D).

Полученные при исследовании гормонального статуса лабораторные данные подтверждают прогнозируемый ранее (в месячном возрасте) риск развития рахита у ребенка, позволяют провести раннюю диагностику заболевания до развития костных проявлений и указывают на возможность развития неблагоприятного острого течения рахита, что требует коррекции получаемой дозы витамина D. Соответственно назначена лечебная доза витамина D 2500 М.Е. в сутки продолжительностью 6 недель. При дальнейшем наблюдении за ребенком к концу первого – началу второго полугодия клинические признаки рахита отсутствовали, физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту, что свидетельствует о своевременности доклинической диагностики рахита и адекватности коррегирующей дозы витамина D.

Подводя итог можно сделать вывод, что транзиторная недостаточность тиреоидальных функций содействует развитию рахита, вследствие функциональной недостаточности систем, участвующих в регуляции минерального гомеостаза и обмена витамина D. Функциональные нарушения в щитовидной железе у детей первого года жизни при рахите сопровождаются гормональным дисбалансом не только гипофизарно-тиреоидной, но и кальцийрегулирующих систем, усугубляющих витамин D-недостаточность в организме. Это проявляется повышением концентрации паратиреоидного гормона, снижением содержания 25-гидроксихолекальциферола в крови, низкой активностью С-клеток парафолликулярного аппарата, недостаточностью кальцитонина и ослаблением его биологических эффектов (торможение костной резорбции, усиление отложения кальция в кость, уменьшение процессов остеомалации и гиперплазии, усиление продукции кальцийсвязывающих белков в кишечнике через 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Таким образом, нами доказано 3 положение, выносимое на защиту, о том, что транзиторное снижение функции щитовидной железы приводит к дисбалансу кальцийрегулирующих гормонов: повышению концентрации паратиреоидного гормона, снижению содержания кальцитонина и 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови. Такое взаимодействие и напряженное функционирование гипофизарно-тиреоидной и кальцийрегулирующих систем у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы требует разработки особых подходов к профилактике и лечению рахита.

Заключая главу в целом, можно отметить, что транзиторное снижение функции щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни оказывает влияние на клинико-биохимические проявления рахита и является фактором риска развития заболевания у данного контингента. При изучении динамики неврологического статуса у детей основной группы (с транзиторным неонатальным гипотиреозом) отмечалось статистически значимое преобладание гипотонического синдрома, снижение нервно-рефлекторной возбудимости ( $p < 0,01$  к группе сравнения и  $p < 0,001$  к КГ), которые выявлялись с месячного возраста и нарастали в течение первого полугодия. Снижение аппетита, вегетовисцеральные дисфункции с большой частотой регистрировались у месячных детей основной группы и значимо нарастали к третьему месяцу жизни (соответственно  $p < 0,01$ ;  $p < 0,02$  к группе сравнения и  $p < 0,001$  к КГ). Нарушение моторно-статических функций носили затяжной характер и к году выявлялись у 17 (34±7%) детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы против 7 (14±5%) группы сравнения ( $p < 0,015$ ). Таким образом, выявлена зависимость изменений со стороны нервной системы от транзиторной недостаточности щитовидной железы.

При изучении костных признаков рахита установлено, что у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в клинической картине преобладали симптомы остеомалации костной ткани, которые выявлялись с конца первого месяца жизни, нарастали в течение первого полугодия, подтверждая остроту заболевания. Так, статистически значимо чаще у

месячных детей основной группы отмечалось: размягчение краев большого родничка ( $p < 0,05$  к группе сравнения) и уменьшение плотности плоских костей черепа ( $p < 0,01$  к группе сравнения и  $p < 0,001$  к КГ) с последующим нарастанием данного признака к третьему месяцу жизни до 40 ( $61 \pm 6\%$ ) случаев ( $p < 0,001$  к КГ и группе сравнения). С большей частотой на первом месяце жизни регистрировались открытые черепные швы и увеличенные размеры большого родничка ( $p < 0,01$  к группе сравнения и  $p < 0,001$  к КГ). Полученные результаты подтверждались данными объективной оценки плотности костей черепа в области большого родничка, полученными с помощью костного плотномера. У детей с рахитом основной группы отмечалось нарастающее увеличение податливости костей черепа, которое сохранялось до года: Me – 0,60 [0,54; 0,65] и значимо отличалась от результатов группы сравнения: Me – 0,54 [0,50; 0,55] и контрольной групп: Me – 0,28 [0,26; 0,30], ( $p < 0,001$ ). К началу второго полугодия симптомы остеомаляции сочетались с гиперплазией остеоидной ткани. Увеличение бугров черепа ( $p < 0,05$ ), формирование реберных четок ( $p < 0,05$ ), задержка сроков прорезывания зубов ( $p < 0,01$ ) значимо чаще выявлялись в девятимесячном возрасте у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы против группы сравнения. Таким образом, установлена зависимость костных проявлений рахита от транзиторного снижения функции щитовидной железы.

Клинические формы рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом характеризовались высокой частотой острого течения заболевания ( $p < 0,05$ ), затяжным характером периода разгара с наибольшим числом случаев у шестимесячных детей ( $p < 0,05$ ) и постепенным замедленным переходом в подострое течение ( $p < 0,05$ ) к группе сравнения.

Проведенный анализ биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена выявил статистически значимое нарастающее снижение средних значений уровня кальция (общего и ионизированного), неорганического фосфора и повышение уровня активности щелочной фосфатазы в первом полугодии у детей основной группы против групп контроля и сравнения ( $p < 0,001$ ), носивших затяжной характер на протяжении всего периода наблюдения. Данные изменения

имели замедленные темпы нормализации и к году статистически значимо отличались от средних показателей КГ и группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Изучение содержания кальцийрегулирующих гормонов у детей при рахите показало зависимость от транзиторных нарушений щитовидной железы. Средние значения паратгормона в основной группе на первом и третьем месяце жизни регистрировались значимо выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,005$  соответственно) и, несмотря на тенденцию к снижению во втором полугодии, оставались достоверно выше результатов КГ ( $p < 0,001$ ). У трехмесячных детей основной группы (с транзиторной гипертиреотропиемией) отмечалось статистически значимое снижение средних показателей  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ( $p < 0,001$  к группе сравнения) и кальцитонина в сыворотке крови ( $p < 0,001$  к КГ и группе сравнения). Несмотря на динамическое повышение средних значений  $25(\text{OH})\text{D}_3$  во втором полугодии, его содержания в сыворотке крови у детей основной группы, значимо отличалось от показателей группы сравнения ( $p = 0,003$ ) и КГ ( $p < 0,001$ ). Среднее значение кальцитонина у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы, несмотря на отсутствие значимых различий по средним уровням ионизированного кальция и паратгормона между группой сравнения и основной группой, оставалось на протяжении второго полугодия значимо ниже показателей групп сравнения и контроля ( $p < 0,001$ ). Данные изменения могли быть обусловлены функциональной недостаточностью С-клеток парафолликулярного аппарата у детей с транзиторными нарушениями функции щитовидной железы, что способствовало замедлению темпов минерализации костной ткани.

Подводя итог, можно сделать вывод, что транзиторная недостаточность тиреоидальных функций в постнатальном периоде способствует развитию рахита у детей первого года жизни, вследствие функциональной недостаточности систем, участвующих в регуляции минерального гомеостаза и обмена витамина D. Вышеописанные нарушения в минеральном обмене диктуют необходимость выделения детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом в группу риска по развитию рахита и требуют разработки новых подходов к профилактике заболевания.

## Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАХИТА У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

В одну из задач исследования входила разработка рациональной профилактики рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом. С целью изучения способов специфической профилактики рахита, наблюдаемые дети основной группы, находящиеся на грудном вскармливании, методом последовательной рандомизации были выделены в равноценные подгруппы А, В, С.

**А подгруппа** – 20 детей и их матерей, где дети получали специфическую профилактику рахита водным раствором витамина D<sub>3</sub> (Аквдетрим) в дозе 500 МЕ ежедневно с 3–4 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 недельного возраста получали витамина D<sub>3</sub> (Аквдетрим) в дозе по 500 МЕ ежедневно. Матери дополнительно на период лактации по рекомендации эндокринолога принимали препарат йода (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 D<sub>3</sub> (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.

При развитии рахита доза витамина D повышалась до лечебной, в зависимости от степени тяжести, характера течения и D-витаминного статуса.

#### **4.1. Динамика неврологических и костных признаков рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита**

Согласно поставленным задачам изучена динамика клинических проявлений рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы в зависимости от способа специфической профилактики заболевания. К началу срока проведения профилактики рахита клинические признаки со стороны нервной и костной систем в подгруппах определялись практически с одинаковой частотой, не имея значимых различий между собой ( $p > 0,05$ ). Однако к третьему месяцу жизни выявлялась тенденция к нарастанию частоты признаков рахита, которая зависела от способа полученной специфической профилактики. В таблицах 24–29 представлена динамика неврологических признаков рахита в подгруппах А, В, С.

У детей подгруппы А (где только дети получали витамин D 500 МЕ/сут.) выявлялась наибольшая частота изменений со стороны костной и нервной систем по сравнению с подгруппами В и С. Возбудимость и беспокойство нарастали в течение первого полугодия и значимо чаще (в 1,75 раза) отмечались у 15 ( $79 \pm 9\%$ ) детей подгруппы А против 9 ( $45 \pm 11\%$ ) подгруппы В ( $p < 0,01$ ) и в 2,7 раза чаще против 6 ( $29 \pm 10\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Вегето-висцеральные нарушения и снижение аппетита с наибольшей частотой определялись у 15 ( $75 \pm 10\%$ ) трехмесячных детей подгруппы А, что значимо чаще (в 1,7 раза) по сравнению с 10 ( $42 \pm 11\%$ ) и 11 ( $46 \pm 10\%$ ) случаев соответственно в подгруппе С ( $p < 0,01$ ) и не значимо выше (в 1,3 раза) в сравнении с 11 ( $50 \pm 11\%$ ) и 14 ( $64 \pm 10\%$ ) случаев в подгруппе В ( $p > 0,05$ ). К трем месяцам жизни отмечен рост частоты потливости до 14 ( $70 \pm 11\%$ ) случаев в подгруппе А ( $p < 0,01$  к 11 ( $50 \pm 11\%$ ) подгруппы В;  $p < 0,001$  к 9 ( $38 \pm 10\%$ ) случаев подгруппы С), которая сохранялась к полугоду и регистрировалась в 1,3 раза чаще, чем в подгруппе В ( $p > 0,05$ ) и в 1,9 раза чаще, чем в подгруппе С ( $p < 0,01$ ).

Динамика неврологических признаков рахита у детей подгруппы А (в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита), P±s %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=20		n=20		n=19		n=15		n =14	
	Абс/ P±s %	95% ДИ								
Нарушение сна	7/ 35±11	18,12- 56,71	16/ 80±8	58,4- 91,93	15/ 79±9	56,67- 91,49	10/ 67±13	41,72- 84,83	5/ 36±13	16,34- 61,23
Возбудимость, беспокойство	4/ 20±9	8,07- 41,6	13/ 65±11	43,29- 81,88	15/ 79±9	56,67- 91,49	11/ 73±12	48,05- 89,1	8/ 57±14	32,59- 78,62
Плохой аппетит	8/ 40±11	21,88- 61,34	15/ 75±10	53,13- 88,81	13/ 68±10	46,01- 84,63	9/ 60±13	35,75- 80,18	8/ 57±14	32,59- 78,62
Потливость	5/ 25±10	11,19- 46,87	14/ 70±11	48,1- 85,45	14/ 74±10	51,2- 88,19	7/ 47±13	24,81- 69,89	5/ 36±13	16,34- 61,23
Облысение затылка, височных областей	2/ 10±7	2,79- 30,1	12/ 60±11	38,66- 78,12	14/ 74±10	51,2- 88,19	8/ 53±13	30,11- 75,19	4/ 29±13	11,72- 54,65
Вегето-висцеральные нарушения	8/ 40±11	21,88- 61,34	15/ 75±10	53,13- 88,81	10/ 53±12	31,71- 72,67	8/ 53±13	30,11- 75,19	-	-
Гипертонус	2/ 10±7	2,79- 30,1	3/ 15±8	5,24- 36,04	3/ 16±9	5,52- 37,57	1/ 7±7	1,19- 29,82	-	-
Гипотонус	7/ 35±11	18,12- 56,71	12/ 60±11	38,66- 78,12	16/ 84±7	62,43- 94,48	12/ 80±11	54,81- 92,95	7/ 50±14	26,8- 73,2
Гиперрефлексия	3/ 15±8	5,24- 36,04	6/ 30±11	14,55- 51,9	5/ 26±10	11,81- 48,8	-	-	-	-
Гипорефлексия	8/ 40±11	21,88- 61,34	12/ 60±11	38,66- 78,12	16/ 84±7	62,43- 94,48	12/ 80±11	54,81- 92,95	7/ 50±14	26,8- 73,2
Тремор конечностей	4/ 20±9	8,07- 41,6	8/ 40±11	21,88- 61,34	6/ 32±10	15,37- 53,99	-	-	-	-
Нарушение моторно- статических функций	-	-	8/ 40±11	21,88- 61,34	12/ 63±11	41,04- 80,85	9/ 60±13	35,75- 80,18	9/ 64±13	38,77- 83,66

Динамика неврологических признаков рахита у детей подгруппы В (в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита), Р±s %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=22		n=22		n=20		n=17		n =16	
	Абс/ Р±s %	95% ДИ								
Нарушение сна	8/ 36±10	19,73- 57,04	12/ 55±11	34,66- 73,08	11/ 55±11	34,21- 74,18	6/ 35±12	17,31- 58,7	3/ 19±10	6,59- 43,01
Возбудимость, беспокойство	5/ 23±9	10,12- 43,44	8/ 36±10	19,73- 57,04	9/ 45±11	25,82- 65,79	6/ 35±12	17,31- 58,7	4/ 25±11	10,18- 49,5
Плохой аппетит	9/ 41±11	23,26- 61,27	11/ 50±11	30,72- 69,28	9/ 45±11	25,82- 65,79	6/ 35±12	17,31- 58,7	5/ 31±12	14,16- 55,6
Потливость	7/ 32±10	16,36- 52,68	11/ 50±11	30,72- 69,28	11/ 55±11	34,21- 74,18	5/ 29±11	13,28- 53,13	4/ 25±11	10,18- 49,5
Облысение затылка, височных областей	2/ 9±6	2,53- 27,81	8/ 36±10	19,73- 57,04	10/ 50±12	29,93- 70,07	5/ 29±11	13,28- 53,13	2/ 12±19	3,5- 36,02
Вегето-висцеральные нарушения	9/ 41±11	23,26- 61,27	14/ 64±10	42,96- 80,27	8/ 40±11	21,88- 61,34	6/ 35±12	17,31- 58,7	-	-
Гипертонус	2/ 9±6	2,53- 27,81	4/ 18±8	7,31- 38,51	3/ 15±8	5,24- 36,04	-	-	-	-
Гипотонус	8/ 36±10	19,73- 57,04	9/ 41±11	23,26- 61,27	10/ 50±12	29,93- 70,07	7/ 41±12	21,61- 64,0	6/ 38±12	18,48- 61,36
Гиперрефлексия	3/ 14±7	4,75- 33,34	5/ 23±9	10,12- 43,44	4/ 20±9	8,07- 41,6	-	-	-	-
Гипорефлексия	8/ 36±10	19,73- 57,04	9/ 41±11	23,26- 61,27	10/ 50±12	29,93- 70,07	7/ 41±12	21,61- 64,0	6/ 38±12	18,48- 61,36
Тремор конечностей	4/ 18±8	7,31- 38,51	5/ 23±9	10,12- 43,44	3/ 15±8	5,24- 36,04	-	-	-	-
Нарушение моторно- статических функций	-	-	4/ 18±8	7,31- 38,51	8/ 40±11	21,88- 61,34	6/ 35±12	17,31- 58,7	6/ 38±12	18,48- 61,36

Динамика неврологических признаков рахита у детей подгруппы С (в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита), P±s %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=24		n=24		n=21		n=18		n=18	
	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ
Нарушение сна	9/ 38±10	21,16- 57,29	10/ 42±11	24,47- 61,17	8/ 38±11	20,75- 59,13	4/ 22±10	9,0- 45,21	2/ 11±8	3,1- 32,8
Возбудимость, беспокойство	4/ 17±8	6,68- 35,86	6/ 25±9	12,0- 44,9	6/ 29±10	13,81- 49,95	5/ 28±11	12,5- 50,87	3/ 17±9	5,84- 39,23
Плохой аппетит	9/ 38±10	21,16- 57,29	10/ 42±11	24,47- 61,17	7/ 33±11	17,19- 54,62	4/ 22±10	9,0- 45,21	3/ 17±9	5,84- 39,23
Потливость	9/ 38±10	21,16- 57,29	9/ 38±10	21,16- 57,29	8/ 38±11	20,75- 59,13	2/ 11±8	3,1-32,8	1/ 6±6	0,9- 25,76
Облысение затылка, височных областей	3/ 13±7	4,34- 31,0	4/ 17±8	6,68- 35,86	8/ 38±11	20,75- 59,13	2/ 11±8	3,1- 32,8	-	-
Вегето-висцеральные нарушения	10/ 42±11	24,47- 61,17	11/ 46±10	27,89- 64,92	5/ 24±10	10,63- 45,09	3/ 17±9	5,84- 39,23	-	-
Гипертонус	2/ 8±6	2,31- 25,84	3/ 13±7	4,34- 31,0	2/ 10±7	2,65- 28,91	-	-	-	-
Гипотонус	10/ 42±11	24,47- 61,17	8/ 33±10	17,97- 53,29	6/ 29±10	13,81- 49,95	4/ 22±10	9,0- 45,21	2/ 11±8	3,1- 32,8
Гиперрефлексия	4/ 17±8	6,68- 35,86	4/ 17±8	6,68- 35,86	2/ 10±7	2,65- 28,91	-	-	-	-
Гипорефлексия	9/ 38±10	21,16- 57,29	7/ 29±9	14,92- 49,17	6/ 29±10	13,81- 49,95	4/ 22±10	9,0- 45,21	2/ 11±8	3,1- 32,8
Тремор конечностей	4/ 17±8	6,68- 35,86	4/ 17±8	6,68- 35,86	1/ 5±5	0,85- 22,67	-	-	-	-
Нарушение моторно- статических функций	-	-	3/ 13±7	4,34- 31,0	5/ 24±10	10,63- 45,09	4/ 22±10	9,0- 45,21	2/ 11±8	3,1- 32,8

В результате вегетативных нарушений нарастало усиление локальной аллопеции. Облысение затылка и височных областей с наибольшей частотой (в 1,94 раза) определялось у 14 (74±10%) шестимесячных детей подгруппы А ( $p < 0,01$  к 8 (38±11%) подгруппы С) и в 1,48 раза чаще 10 (50±12%) подгруппы В ( $p > 0,05$ ). Симптомы мышечной гипотонии к трехмесячному возрасту выявлялись у 12 (60±11%) детей подгруппы А, против 9 (41±11%) подгруппы В ( $p > 0,05$ ) и 7 (29±9%) подгруппы С ( $p < 0,01$ ) и сохранялись во втором полугодии. Частота встречаемости двигательных нарушений у детей в подгруппе А превышала в 1,46 раза показатели подгруппы В и в 2 раза подгруппы С.

Во втором полугодие в подгруппах отмечалось уменьшение неврологических признаков рахита, но они продолжали регистрироваться значимо чаще в подгруппе А по сравнению с подгруппами В и С. К девяти месяцам жизни возбудимость и общее беспокойство выявлялось у 11 детей (73±12%) подгруппы А ( $p < 0,01$  к 6 (35±12%) подгруппы В и к 5 (28±11%) детей подгруппы С). Вегето-висцеральные нарушения наблюдались соответственно у 8 (53±13%) детей подгруппы А, против 6 (35±12%) подгруппы В ( $p > 0,05$ ) и 3 (17±9%) подгруппы С ( $p < 0,01$ ). Симптомы мышечной гипотонии и нарушения моторно-статических функций в подгруппе А отмечались значимо чаще ( $p < 0,01$ ) при сравнении данных с подгруппой С (где лактирующие матери дополнительно в течение 3-х месяцев получали остеотиреопротекторы, а дети в последующем профилактическую дозу витамина D 1000 МЕ/сут.).

К году клинические признаки рахита у детей угасали, однако эта тенденция имела различные темпы. Так, нарушение сна, возбудимость и беспокойство в подгруппе А определялось у 5 (36±13%) и 8 (57±14%) детей, что значимо больше ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе С: у 2 (11±8%) и 3 (17±9%) соответственно. В подгруппе В частота данных симптомов была ниже: 3 (19±10%) и 4 (25±11%), но не имела значимых различий ( $p > 0,05$ ) при сравнении с подгруппой А. У 5 из 14 годовалых детей (36±13%) подгруппы А наблюдалось облысения затылка и височных областей. В то же время, в подгруппе С данные признаки отсутствовали, а в подгруппе В отмечались у 3 из 16 детей (19±10%). Двигательные нарушения в

виде гипотонуса и гипорефлексии статистически значимо чаще продолжали диагностироваться в подгруппе А у 7 детей ( $50\pm 14\%$ ) по сравнению с 2 ( $11\pm 8\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,01$ ). К году нарушения моторно-статического развития с большей частотой выявлялись у 9 ( $64\pm 13\%$ ) детей подгруппы А в сравнении с 2 ( $11\pm 8\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,001$ ) и 6 ( $38\pm 12\%$ ) подгруппы В ( $p > 0,05$ ).

Наряду с неврологическими признаками рахита, у детей в изучаемых подгруппах наблюдались изменения со стороны костной системы, которые зависели от способа специфической профилактики рахита и представлены в таблицах 27–29. Как видно из данных таблиц, к третьему месяцу жизни отмечалось нарастание симптомов остеомалации костной ткани, которые в подгруппе А наблюдались в 1,52 раза чаще, чем в подгруппе В и в 1,84 раза чаще при сравнении с подгруппой С. Симптом Лепского в подгруппе А выявлялся у 17 ( $85\pm 8\%$ ) детей ( $p > 0,05$  к 13 ( $59\pm 11\%$ ) подгруппы В,  $p < 0,001$  к 11 ( $46\pm 10\%$ ) случаев подгруппы С). Уменьшение плотности плоских костей черепа статистически значимо чаще наблюдалось в подгруппе А в  $85\pm 8\%$  случаях против  $55\pm 11\%$  подгруппы В ( $p < 0,01$ ) и  $46\pm 10\%$  случаев подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Увеличенные размеры большого родничка чаще выявлялись в подгруппе А у 14 из 22 детей ( $70\pm 11\%$ ), но не имели значимых различий по сравнению с 10 ( $45\pm 11\%$ ) подгруппы В ( $p > 0,05$ ) и 9 ( $38\pm 10\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,02$ ).

К началу второго полугодия темпы процессов остеомалации снизились, но преобладали в подгруппе А. Симптом Лепского встречался у 15 детей подгруппы А ( $79\pm 9\%$ ) по сравнению с 11 ( $55\pm 11\%$ ) подгруппы В ( $p < 0,01$ ) и с 6 ( $29\pm 10\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Уменьшение плотности плоских костей черепа значимо чаще сохранялось в подгруппе А у 9 ( $47\pm 12\%$ ) по сравнению с 4 ( $19\pm 9\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,01$ ). Увеличенные размеры большого родничка продолжали выявляться у 13 ( $68\pm 11\%$ ) шестимесячных детей подгруппы А, что статистически значимо чаще по сравнению с 5 ( $25\pm 10\%$ ) подгруппы В и 3 ( $14\pm 8\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,001$ ). В результате процессов остеомалации к концу первого–началу второго полугодия в подгруппах у детей отмечалось появление уплощения затылка и расширение нижней апертуры грудной клетки.

Динамика костных признаков рахита у детей подгруппы А (в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита), P±s %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=20		n=20		n=19		n=15		n =14	
	Абс/ P±s %	95% ДИ								
Размягчение плоских костей черепа	4/ 20±9	8,07- 41,6	4/ 20±9	8,07- 41,6	-	-	-	-	-	-
Симптом Лепского	8/ 40±11	21,88- 61,34	17/ 85±8	63,96- 94,76	15/ 79±9	56,67- 91,49	2/ 13±9	3,73- 37,88	2/ 14±10	4,01- 39,95
Уменьшение плотности плоских костей черепа	8/ 40±11	21,88- 61,34	17/ 85±8	61,14- 94,76	9/ 47±12	27,33- 68,29	6/ 40±13	19,82- 64,25	5/ 36±13	16,34- 61,23
Открытые черепные швы	9/ 45±11	25,82- 65,79	5/ 25±10	11,19- 46,87	-	-	-	-	-	-
Увеличенные размеры большого родничка > 2x2	9/ 45±11	25,82- 65,79	14/ 70±11	48,1- 85,45	13/ 68±11	46,01- 84,63	10/ 67±13	41,72- 84,83	9/ 64±13	38,77- 83,66
Увеличение лобных бугров	-	-	-	-	12/ 63±11	41,04- 80,85	12/ 80±11	54,81- 92,95	8/ 57±14	32,59- 78,62
Увеличение затылочных бугров	-	-	-	-	7/ 37±11	19,15- 58,96	3/ 20±11	7,05- 45,19	3/ 21±11	7,57- 47,59
Увеличение теменных бугров	-	-	-	-	12/ 63±11	41,04- 80,85	13/ 87±9	62,12- 96,27	10/ 71±11	45,35- 88,28
Уплощение затылка	-	-	2/ 10±7	2,79- 30,1	12/ 63±11	41,04- 80,85	12/ 80±11	54,81- 92,95	8/ 57±14	32,59- 78,62
Расширение нижней апертуры грудной клетки	-	-	-	-	11/ 58±11	36,27- 76,85	13/ 87±9	62,12- 96,27	10/ 71±11	45,35- 88,28
Реберные четки	-	-	-	-	6/ 32±10	15,37- 53,99	12/ 80±11	54,81- 92,95	12/ 86±10	60,05- 95,99
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	14/ 74±10	51,2- 88,19	14/ 93±7	70,18- 98,81	12/ 86±10	60,05- 95,99

Динамика костных признаков рахита у детей у детей подгруппы В (в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита), Р±s %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=22		n=22		n=20		n=17		n =16	
	Абс/ Р±s %	95% ДИ	Абс/ Р±s %	95% ДИ						
Размягчение плоских костей черепа	4/ 18±8	7,31- 38,51	3 / 14±7	4,75- 33,34	-	-	-	-	-	-
Симптом Лепского	8/ 36±10	19,73- 57,04	13/ 59±11	38,73- 76,74	11/ 55±11	34,21- 74,18	1/ 6±6	1,05- 26,98	1/ 6±6	1,11- 28,33
Уменьшение плотности плоских костей черепа	9/ 41±11	23,26- 61,27	12/ 55±11	34,66- 73,08	8/ 40±11	21,88- 61,34	6/ 35±12	17,31- 58,7	2/ 12±9	3,5- 36,02
Открытые черепные швы	10/ 45±11	26,92- 65,34	4/ 18±8	7,31- 38,51	-	-	-	-	-	-
Увеличенные размеры большого родничка > 2x2	10/ 45±11	26,92- 65,34	10/ 45±11	26,92- 65,34	5/ 25±10	11,19- 46,87	5/ 29±11	13,28- 53,13	4/ 25±11	10,18- 49,5
Увеличение лобных бугров	-	-	-	-	10/ 50±12	29,93- 70,07	10/ 59±11	36,0- 78,39	5/ 31±12	14,16- 55,6
Увеличение затылочных бугров	-	-	-	-	4/ 20±9	8,07- 41,6	3/ 18±10	6,19- 41,03	1/ 6±6	1,11- 28,33
Увеличение теменных бугров	-	-	-	-	10/ 50±12	29,93- 70,07	11/ 65±12	41,3- 82,69	7/ 44±13	23,1- 66,82
Уплотнение затылка	-	-	2/ 9±6	2,53- 27,81	9/ 45±12	25,82- 65,79	8/ 47±12	26,17- 69,04	4/ 25±11	10,18- 49,5
Расширение нижней апертуры грудной клетки	-	-	-	-	7/ 35±11	18,12- 56,71	7/ 41±12	21,61- 64,0	7/ 44±13	23,1- 66,82
Реберные четки	-	-	-	-	3/ 15±8	5,24- 36,04	7/ 41±12	21,61- 64,0	7/ 44±13	23,1- 66,82
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	11/ 55±11	34,21- 74,18	12/ 71±11	46,87- 86,72	8/ 50±13	28- 72

Динамика костных признаков рахита у детей у детей подгруппы С (в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита), P±s %

Возраст/ Клинические признаки	1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	n=24		n=24		n=21		n=18		n =18	
	Абс/ P±s %	95% ДИ	Абс/ P±s %	95% ДИ						
Размягчение плоских костей черепа	4/ 17±8	6,68- 35,86	-	-	-	-	-	-	-	-
Симптом Лепского	10/ 42±11	24,47- 61,17	11/ 46±10	27,89- 64,92	6/ 29±10	13,81- 49,95	-	-	-	-
Уменьшение плотности плоских костей черепа	10/ 42±11	24,47- 61,17	11/ 46±10	27,89- 64,92	4/ 19±9	7,67- 40,0	1/ 6±6	0,99- 25,76	-	-
Открытые черепные швы	11/ 46±10	27,89- 64,92	2/ 8±6	2,31- 25,84	-	-	-	-	-	-
Увеличенные размеры большого родничка > 2x2	10/ 42±11	24,47- 61,17	9/ 38±10	21,16- 57,29	3/ 14±8	4,98- 34,64	2/ 11±8	3,1- 32,8	1/ 6±6	0,99- 25,76
Увеличение лобных бугров	-	-	-	-	6/ 29±10	13,81- 49,95	7/ 39±12	20,31- 61,38	2/ 11±8	3,1- 32,8
Увеличение затылочных бугров	-	-	-	-	1/ 5±5	0,85- 22,67	-	-	-	-
Увеличение теменных бугров	-	-	-	-	6/ 29±10	13,81- 49,95	6/ 33±11	16,28- 56,25	3/ 17±9	5,84- 39,23
Уплотнение затылка	-	-	1/ 4±4	0,74- 20,25	3/ 14±8	4,98- 34,64	2/ 11±8	3,1- 32,8	-	-
Расширение нижней апертуры грудной клетки	-	-	-	-	2/ 10±7	2,65- 28,91	2/ 11±8	3,1- 32,8	1 /6±6	0,99- 25,76
Реберные четки	-	-	-	-	-	-	3/ 17±9	5,84- 39,23	3/ 17±9	5,84- 39,23
Задержка прорезывания зубов	-	-	-	-	-	-	2/ 11±8	3,1- 32,8	-	-

Данные признаки наблюдались соответственно у 12 ( $63\pm 11\%$ ) и 11 ( $58\pm 11\%$ ) детей подгруппы А, 9 ( $45\pm 12\%$ ) и 7 ( $35\pm 11\%$ ) детей подгруппы В, у 3 ( $14\pm 8\%$ ) и 2 ( $10\pm 7\%$ ) человек подгруппы С. Статистическая значимость различий установлена при сравнении данных подгрупп А и С ( $p < 0,001$ ). К шести месяцам жизни у части наблюдаемых детей в подгруппах симптомы остеомалации сочетались с гиперплазией костной ткани: усилением роста лобных, затылочных, теменных бугров. В подгруппе А данная тенденция наблюдалась с большей частотой, где рост лобных бугров составил 13 ( $68\pm 11\%$ ), затылочных бугров 7 ( $37\pm 11\%$ ), теменных – 14 ( $74\pm 10\%$ ) по сравнению с подгруппой В соответственно: 10 ( $50\pm 12\%$ ), 11 ( $55\pm 11\%$ ), 10 ( $50\pm 12\%$ ) случаев ( $p > 0,05$ ). В то же время в подгруппе С такого роста признаков остеонной гиперплазии не отмечено: лобные, теменные бугры определялись у 7 ( $33\pm 11\%$ ) детей, затылочные у 1 ( $5\pm 5\%$ ) ребенка.

Более выраженное уменьшение симптомов со стороны костной системы определялось к девяти месяцам жизни в подгруппах С и В. Напротив, в подгруппе А симптом Лепского встречался у 8 ( $53\pm 13\%$ ) детей против 6 ( $35\pm 12\%$ ) подгруппы В ( $p > 0,05$ ) и 2 человек ( $11\pm 8\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Значимо чаще у 9 из 15 детей ( $60\pm 13\%$ ) А подгруппы выявлялось уменьшение плотности плоских костей черепа ( $p < 0,01$  к 4 ( $22\pm 10\%$ ) подгруппы С). Увеличенные размеры большого родничка определялись у 10 из 15 детей ( $67\pm 13\%$ ) подгруппы А, по сравнению с 5 ( $29\pm 11\%$ ) подгруппы В ( $p < 0,01$ ) и 2 ( $11\pm 8\%$ ) подгруппы С ( $p < 0,001$ ).

Признаки остеонной гиперплазии во втором полугодии у детей в подгруппе А сохранялись. В подгруппах В и С темпы роста лобных, затылочных, теменных бугров снизились, но в подгруппе В наблюдались несколько чаще. В девятимесячном возрасте в подгруппе А рост лобных бугров составил 12 ( $80\pm 11\%$ ), теменных – 13 ( $87\pm 9\%$ ) случаев ( $p < 0,01$  в сравнении с 7 ( $39\pm 12\%$ ), 6 ( $33\pm 11\%$ ) случаев подгруппы С и  $p > 0,05$  соответственно с 10 ( $59\pm 11\%$ ), 11 ( $65\pm 12\%$ ) случаев подгруппы В). Наряду с формированием бугров черепа, у детей в подгруппах отмечался рост образования реберных четок. В подгруппе А данный

признак выявлялся у 12 (80±11%) девятимесячных детей, в подгруппе В – у 7 (41±12%) человек ( $p<0,01$ ), в подгруппе С – 3 (17±9%) детей ( $p<0,001$ ). Расширение нижней апертуры грудной клетки к девяти месяцам определялось у 13 (87±9%) подгруппы А, что значимо чаще по сравнению с 7 (41±12%) подгруппы В и 2 (11±8%) случаев подгруппы С ( $p<0,001$ ). Задержка сроков прорезывания зубов наблюдалась с большей частотой у девятимесячных детей подгруппы А, достигая 14 (93±7%) случаев, против 12 (71±11%) подгруппы В и 2 (11±8%) подгруппы С. Статистическая значимость различий установлена при сравнении результатов подгрупп А–С и В–С ( $p<0,001$ ). К году частота клинических проявлений рахита в наблюдаемых подгруппах была различной (рис.14).

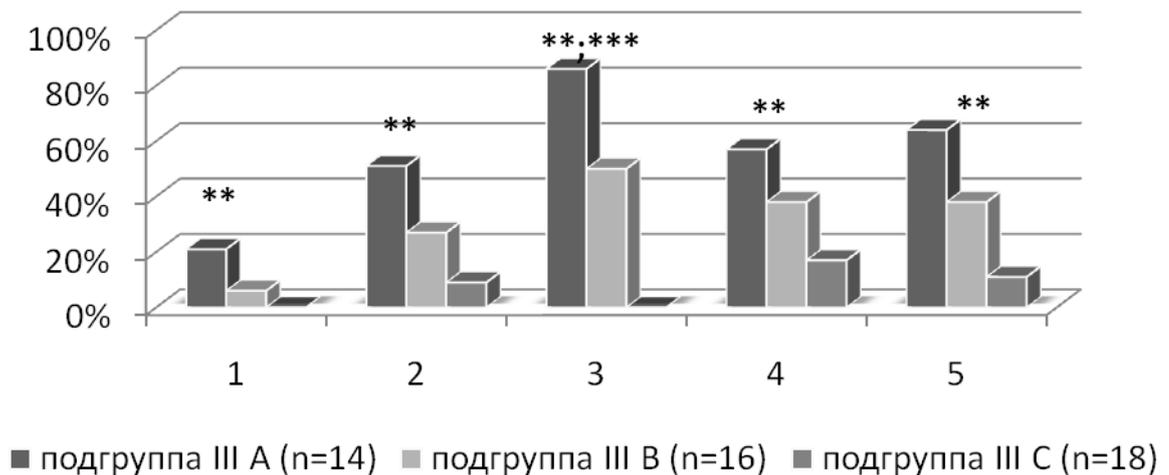


Рис.14. Частота клинических признаков рахита в год у детей подгрупп А, В, С в зависимости от способа специфической профилактики рахита

Примечание: 1. – Остеомаляция костной ткани; 2. – Остеоидная гиперплазия; 3. – Задержка прорезывания зубов; 4. – Вегето-висцеральные нарушения; 5. – Нарушения моторно-статических функций; Значимость различий ( $p<0,01$ ) при сравнении показателей: \* - А и В подгрупп; \*\* - А и С подгрупп; \*\*\* - В и С подгрупп.

В подгруппе С (где дети получали витамин D, а матери - физиологические остеопротекторы и препарат йода) профилактика рахита оказалась более эффективной по сравнению с подгруппой В (где дети получали витамин D, а матери препарат йода) и, особенно, подгруппой А (где только дети получали витамин D). У детей подгруппы С (табл. 29) признаков остеомаляции костной

ткани в 1 год не отмечалось. Уменьшение плотности плоских костей черепа встречалось у 1 (6±6%) человека. Значимость различий установлена при сравнении результатов подгрупп А–С и В–С ( $p < 0,01$ ). Увеличение теменных бугров у 3 (17±9%), лобных бугров – 2 (11±8%) детей, расширение нижней апертуры грудной клетки – 1 (6±6%), реберные четки – 3 (17±9%) определялись в единичных случаях. Напротив, в подгруппе А с большей частотой выявлялось уменьшение плотности плоских костей черепа в 6 (43±14%) случаях, отмечался симптом Лепского у 2 из 14 (14±10%) детей. Гиперплазия остеоидной ткани в виде лобны: 8 (57±14%), затылочных: 3 (21±11%), теменных бугров: 10 (71±11)% значимо чаще определялись в подгруппе А по сравнению с подгруппой С ( $p < 0,001$ ). Остаточные проявления рахита в виде расширения нижней апертуры грудной клетки к году отмечалось у 10 (71±11%) детей подгруппы А и у 7 (44±13%) подгруппы В ( $p < 0,001$  в сравнении подгрупп А–С и  $p < 0,01$  подгрупп В–С). Реберные четки определялись у 12 (86±10%) годовалых детей подгруппы А и 7 (44±13%) подгруппы В ( $p < 0,01$ ). Зубная формула не соответствовала возрасту у 12 (86±10%) подгруппы А и у 8 (50±13%) детей подгруппы В ( $p < 0,05$  при сравнении А–В;  $p < 0,001$  для А–С и В–С).

Значимые изменения были выявлены и при сравнении величин, полученных при проведении объективной оценки податливости костей черепа в области большого родничка дозированным механическим способом, которые зависели от способа полученной специфической профилактики рахита. С трехмесячного возраста в наблюдаемых подгруппах выявлялись значимые различия, представленные в таблице 30.

Таблица 30

Результаты сравнения плотности костей черепа в области краев большого родничка у детей в наблюдаемых подгруппах (критерий Краскела-Уоллиса)

Возраст/ Показатели	1мес.	3мес.	6мес.	9мес.	12мес.
Chi-Square	0,394	13,349	20,760	17,297	29,704
df	2	2	2	2	2
p	0,821	0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: Chi-Square – значение критерия Краскела-Уоллиса, df – степень свободы, p – достигнутый уровень значимости различий, (Kruskal-Wallis H-test,  $p < 0,017$ ).

Результаты сравнения показателей плотности костей черепа в области краев большого родничка (по данным костного плотномера) в наблюдаемых подгруппах в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита представлены в таблице 31. Для проведения попарных сравнений использовали критерий Манна-Уитни с установлением более низкого уровня значимости  $p < 0,017$ .

Таблица 31

Результаты сравнения показателей плотности костей черепа в области краев большого родничка (по данным костного плотномера) в наблюдаемых подгруппах в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита, Me [P25%; P75%]

Подгруппы детей		А	В	С	<i>p</i>		
возраст		Me [P25%;P75%]	Me [P25%;P75%]	Me [P25%;P75%]	1-2	1-3	2-3
Плотность костей черепа в области краев большого родничка, мм	1 мес.	0,61 [0,59; 0,67] n=20	0,62 [0,56; 0,69] n=22	0,62 [0,55; 0,69] n=24	0,949	0,524	0,675
	3 мес.	0,80 [0,65; 0,90] n=20	0,63 [0,53; 0,76] n=22	0,62 [0,53; 0,71] n=24	0,002	0,001	0,766
	6 мес.	0,95 [0,77; 1,00] n=19	0,73 [0,60; 0,80] n=20	0,65 [0,56; 0,70] n=21	<0,001	<0,001	0,082
	9 мес.	0,78 [0,65; 0,84] n=15	0,65 [0,57; 0,72] n=17	0,57 [0,55; 0,65] n=18	0,010	<0,001	0,061
	12 мес.	0,70 [0,64; 0,79]. n=14	0,61 [0,57; 0,65] n=16	0,53 [0,50; 0,55] n=18	<0,001	<0,001	0,003

Примечание: Me [P25%; P75%] – медиана и 25%, 75% квантили, n - число наблюдений; p - достоверность различий между группами (Mann-Whitney test,  $p < 0,017$ ).

У детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы подгруппы А (где только дети получали витамин D) отмечено статистически значимое нарастающее в течение первого полугодия увеличение податливости костей

череп в области большого родничка, измеряемое костным плотномером, которое сохранялось до года ( $Me - 0,70 [0,64; 0,79]$ ,  $p < 0,001$  к подгруппам В и С). Тогда как, в подгруппах (где лактирующие матери получали дополнительно тирео и остеопротекторы) отмечалась устойчивая тенденция к повышению плотности костной ткани, 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).

Таким образом, в результате проведенного исследования отмечена зависимость развития неврологической и костной симптоматики рахита у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы от способа полученной специфической профилактики заболевания. Так, в подгруппе А (у детей, получавших только витамин D ежедневно в профилактической дозе 500 МЕ) изменения неврологического статуса, трофические проявления рахита, симптомы остеомаляции, гиперплазии, гипоплазии костной ткани выявлялись с большой частотой, чем в подгруппах В и С.

В подгруппе В (где дети, находившиеся на естественном вскармливании, получали витамин D по 500 МЕ в сутки, а матери дополнительно Йодомарин 200 мкг в день) частота и выраженность клинических симптомов рахита была ниже по сравнению с подгруппой А. Установлены статистически значимые различия по частоте потливости и уменьшению плотности плоских костей черепа у трехмесячных детей ( $p < 0,01$ ). С меньшей частотой во втором полугодии выявлялись возбудимость, беспокойство, симптомы мышечной гипотонии и гипорефлексии ( $p < 0,01$ ). Значимо различались по частоте встречаемости костные проявления рахита, такие как: симптом Лепского, увеличение размеров большого родничка, уплощение затылка, расширение нижней апертуры грудной клетки, формирование реберных четок – у шести и девятимесячных детей подгруппы В ( $p < 0,01$ ). Но во втором полугодии и к году у детей подгруппы В достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) наблюдалось уменьшение плотности плоских костей черепа и уплощение затылка, расширение нижней апертуры грудной клетки, наличие реберных четок, задержка сроков прорезывания зубов по сравнению с подгруппой С, где лактирующие матери в течение 3-х месяцев дополнительно получали

физиологические остеопротекторы (витамин D и цитрат кальция) и препарат йода, а дети в последующем ежедневно профилактическую дозу витамина D 1000 МЕ.

В подгруппе С на протяжении всего периода наблюдения отмечалась наименьшая частота клинических проявлений рахита, которые имели отчетливую тенденцию к угасанию и к году в виде остаточных проявлений наблюдались в единичных случаях ( $p < 0,001$  к подгруппе А). Установлено отсутствие клинических признаков рахита у 11 из 21 (52,4%) шестимесячных детей подгруппы С и снижение заболеваемости рахитом в 1,63 раза по сравнению с подгруппой А.

Анализ полученных результатов показал, что дополнительное назначение лактирующим матерям физиологических остеотиреопротекторов, оказывает более благоприятный антирахитический эффект у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Таким образом, нами доказано 4 положение, выносимое на защиту, что своевременная коррекция транзиторных нарушений щитовидной железы с дополнительным использованием комплекса: витамина D, цитрата кальция, препарата йода у лактирующих матерей и витамина D у детей уменьшает частоту и выраженность клинических признаков рахита у детей.

#### **4.2. Динамика клинических форм рахита у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита**

Исходя из поставленных задач исследования, проводилось изучение клинических форм рахита у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы (в подгруппах А, В, С) в зависимости от вида специфической профилактики рахита. Результаты исследования представлены в таблицах 32, 33, 34.

Согласно полученным результатам, частота развития и тяжесть рахитического процесса у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы зависела от предложенного способа специфической профилактики рахита.

При оценке эффективности предложенных способов специфической профилактики рахита отмечено, что у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, несмотря на профилактический прием витамина D, полностью предотвратить развитие заболевания не удалось. Однако клинико-биохимические проявления в сравниваемых подгруппах были различны.

Согласно полученным данным, с трех месяцев жизни в подгруппе А отмечался рост заболеваемости рахитом, который развивался в 1,4 раза чаще, чем в подгруппе В и в 1,84 раза чаще, чем в подгруппе С. К 3 месяцам жизни развитие рахита отмечено у 17 ( $85\pm 8\%$ ) случаев детей подгруппы А (где только дети получали витамина D 500 МЕ), 13 ( $59\pm 11\%$ ) случаев подгруппы В (дети получали витамин D 500 МЕ и матери дополнительно получали Йодомарин 200 мкг/сут.) и 11 ( $46\pm 10\%$ ) подгруппы С (витамин D 500 МЕ получали дети и дополнительно остеотиреопротекторы (витамин D 400-500 МЕ, цитрат кальция 1000 мг в сутки) с препаратом йода принимали матери). Значимость различий установлена при сравнении подгрупп А и С ( $p < 0,001$ ).

У детей подгруппы А в шесть месяцев частота случаев разгара болезни составила 15 ( $79\pm 9\%$ ) против 11 ( $55\pm 11\%$ ) подгруппы В ( $p > 0,05$ ) и 6 ( $29\pm 10\%$ ) случаев подгруппы С ( $p < 0,001$ ).

При развитии рахита детям назначались лечебные дозы витамина D. При достижении терапевтического эффекта лечебную дозу заменяли профилактической от 500 до 1000 МЕ. Во втором полугодии в подгруппе А сохранялась активность рахитического процесса. В девять месяцев жизни установлены значимые различия при сравнении результатов подгрупп А и В ( $p < 0,01$ ), А и С ( $p < 0,001$ ), В и С ( $p < 0,001$ ).

Динамика клинических форм рахита у детей подгруппы А (в зависимости от вида полученной специфической профилактики рахита),  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические формы		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
		Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
		n=20		n=20		n=19		n=15		n =14	
Период	Начальный	8/40 $\pm$ 11	21,88- 61,34	8/40 $\pm$ 11	21,88- 61,34	4/ 21 $\pm$ 10	8,51- 43,33	-	-	-	-
	Разгар	-	-	9/45 $\pm$ 11	25,82- 65,79	15/ 79 $\pm$ 9	56,67- 91,49	14/93 $\pm$ 7	70,18- 98,81	9/ 64 $\pm$ 13	38,77- 83,66
	Реконвалесценция	-	-	-	-	-	-	1/ 7 $\pm$ 7	1,19- 29,82	5/ 36 $\pm$ 13	16,34- 61,23
Течение	Острое	8/40 $\pm$ 11	21,88- 61,34	17/85 $\pm$ 8	61,14- 94,76	14/74 $\pm$ 10	51,2- 88,19	-	-	-	-
	Подострое	-	-	-	-	4/ 21 $\pm$ 10	8,51- 43,33	13/ 87 $\pm$ 9	62,12- 96,27	12/86 $\pm$ 10	60,05- 95,99
	Рецидивирующие	-	-	-	-	1/ 5 $\pm$ 5	0,93- 24,63	2/ 13 $\pm$ 9	3,73- 37,88	2/14 $\pm$ 10	4,01- 39,95
Степень тяжести	I	8/40 $\pm$ 11	21,88- 61,34	17/85 $\pm$ 8	61,14- 94,76	2/ 11 $\pm$ 7	2,94- 31,4	2/ 13 $\pm$ 9	3,73- 37,88	2/ 14 $\pm$ 10	4,01- 39,95
	II	-	-	-	-	17/ 89 $\pm$ 5	68,6- 97,06	13/87 $\pm$ 9	62,12- 96,27	12/86 $\pm$ 10	60,05- 95,99

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Динамика клинических форм рахита у детей подгруппы В (в зависимости от вида полученной специфической профилактики рахита),  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические формы		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
		Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
		n=22		n=22		n=20		n=17		n=16	
Период	Начальный	8/36 $\pm$ 10	19,73-57,04	5/ 23 $\pm$ 9	10,12-43,44	9/45 $\pm$ 12	25,82-65,79	-	-	-	-
	Разгар	-	-	8/36 $\pm$ 10	19,73-57,04	11/55 $\pm$ 11	34,21-74,18	10/59 $\pm$ 11	36,0-78,39	7/44 $\pm$ 13	23,1-66,82
	Реконвалесценция	-	-	-	-	-	-	7/41 $\pm$ 12	21,61-64,0	9/56 $\pm$ 13	33,18-76,9
Течение	Острое	8/36 $\pm$ 10	19,73-57,04	13/59 $\pm$ 11	38,73-76,74	11/55 $\pm$ 11	34,21-74,18	-	-	-	-
	Подострое	-	-	-	-	9/45 $\pm$ 12	25,82-65,79	16/94 $\pm$ 6	73,02-98,95	15/94 $\pm$ 6	71,67-98,89
	Рецидивирующие	-	-	-	-	-	-	1/6 $\pm$ 6	1,05-26,98	1/6 $\pm$ 6	1,11-28,33
Степень тяжести	I	8/36 $\pm$ 10	19,73-57,04	13/59 $\pm$ 11	38,73-76,74	10/50 $\pm$ 12	29,93-70,07	6/35 $\pm$ 12	17,31-58,7	5/31 $\pm$ 12	14,16-55,6
	II	-	-	-	-	10/50 $\pm$ 12	29,93-70,07	11/65 $\pm$ 12	41,3-82,69	11/69 $\pm$ 12	44,4-85,84

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

Динамика клинических форм рахита у детей подгруппы С (в зависимости от вида полученной специфической профилактики рахита),  $P \pm s$  %

Возраст/ Клинические формы		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
		Абс/ $P \pm s$ %	95% ДИ								
		n=24		n=24		n=21		n=18		n =18	
Период	Начальный	10/42±11	24,47-61,17	8/ 33±10	17,97-53,29	4/19±9	7,67-40,0	-	-	-	-
	Разгар	-	-	3/ 12±7	4,34-31,0	6/ 29±10	13,81-49,95	-	-	-	-
	Реконвалесценция	-	-	-	-	-	-	11/ 61±12	38,62-79,69	11/ 61±12	38,62-79,69
Течение	Острое	10/42±11	24,47-61,17	11/46±10	27,89-64,92	6/ 29±10	13,81-49,95	-	-	-	-
	Подострое	-	-	-	-	4/19±9	7,67-40,0	11/ 61±12	38,62-79,69	11/ 61±12	38,62-79,69
	Рецидивирующие	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Степень тяжести	I	10/42±11	24,47-61,17	11/46±10	27,89-64,92	8/38±11	20,75-59,13	10/ 55±12	33,72-75,44	11/ 61±12	38,62-79,69
	II	-	-	-	-	2/10±7	2,65-28,91	1/6±6	0,99-25,76	-	-

Примечание:  $P \pm s$  % - относительная частота и её стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, n- число наблюдений

На протяжении первого полугодия в подгруппе А (где только дети получали витамина D 500 ME) наблюдалась высокая частота острого течения рахита с сохранением остроты процесса у 15 (79±9%) шестимесячных детей против 11 (55±11%) случаев подгруппы В ( $p>0,05$ ) и 8 (38±11%) случаев подгруппы С ( $p<0,001$ ). Во втором полугодии наметилась тенденция к постепенному переходу в подострое течение. Однако, в подгруппе А рецидивирующее течение и активность рахита отмечались до года у 2 (14±10%) детей. Напротив, в подгруппе С случаев острого и рецидивирующего течения не наблюдалось ( $p<0,001$  к подгруппе А), а в подгруппе В они выявлялись в единичном случае (6±6%) у 1 ребенка ( $p<0,001$  к подгруппе С).

Рахит легкой степени тяжести превалировал у детей подгруппы С (где витамин D получали дети и дополнительно остеотиреопротекторы (витамин D 400-500 ME, цитрат кальция 1000 мг в сутки) с препаратом йода принимали матери). Вторая степень заболевания выявлялась с большей частотой у 17 (89±5%) шестимесячных детей подгруппы А против 12 (60±11%) случаев подгруппы В и 4 (19±9%) случаев подгруппы С. Достоверность различий подтверждена при сравнении результатов подгрупп А-С, В-С ( $p<0,001$ ).

К году рахит средней степени тяжести преобладал у детей подгруппы А и имел значимые различия с подгруппой С, где вторая степень заболевания отсутствовала ( $p<0,001$ ).

У детей подгруппы С установлено снижение заболеваемости рахитом в 1,63 раза (39±12% случаях) по сравнению с подгруппой А, отсутствие активности процесса во втором полугодии и высокий процент периода реконвалесценции к году (рис.15): 11 (61±12%) случаев по сравнению с 9 (56±13%) подгруппы В и 5 (36±13%) подгруппы А ( $p<0,05$ ).

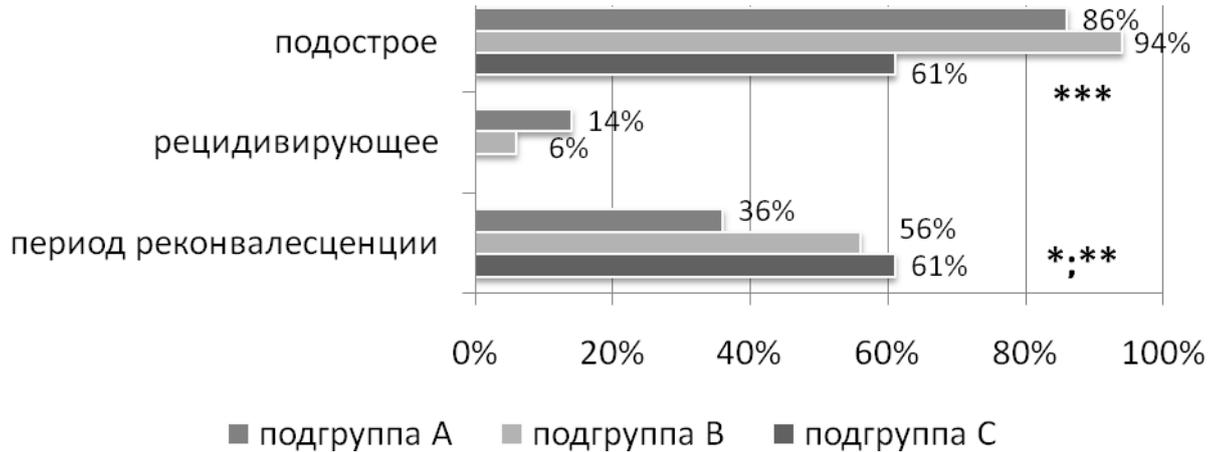


Рис.15. Оценка эффективности проводимой профилактики рахита у детей подгрупп А, В, С в год в зависимости от способа специфической профилактики рахита

Примечание: Значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей: \* - А и В подгрупп; \*\* - А и С подгрупп; \*\*\* - В и С подгрупп.

Анализируя результаты проведенного исследования, можно отметить, что степень тяжести, периоды заболевания и острота рахитического процесса зависели от способа специфической профилактики рахита. В подгруппе С (где кормящим матерям дополнительно назначались остеотиреопротекторы) наблюдалась наименьшая частота и более благоприятное течение рахитического процесса на протяжении всего периода наблюдения. Установлено преобладание легкой степени тяжести, отсутствие активности процесса, рецидивов заболевания во втором полугодии и высокий процент периода реконвалесценции к году в  $61 \pm 12\%$  случаев по сравнению с подгруппой А ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты подтверждают 4 положение, выносимое на защиту о том, 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.

### 4.3. Динамика содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита.

Согласно поставленным задачам проведено изучение содержания общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у доношенных детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы в зависимости от способа специфической профилактики рахита. Результаты сравнения средних величин биохимических показателей крови (Са общ., Са ион., Р, Щ.Ф.) у детей методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в подгруппах А, В, С наглядно представлены в таблице 35.

Таблица 35

Результаты сравнения средних показателей общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей в наблюдаемых подгруппах методом однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA)

Возраст/ Показатели	ANOVA				
	1мес.	3мес.	6мес.	9мес.	12мес.
Са общ.	$F_{2,63} = 0,198;$ $p = 0,821$	$F_{2,63} = 7,228;$ $p = 0,001$	$F_{2,57} = 15,019;$ $p < 0,001$	$F_{2,47} = 21,664;$ $p < 0,001$	$F_{2,45} = 19,176;$ $p < 0,001$
Са ион.	$F_{2,63} = 0,198;$ $p = 0,821$	$F_{2,63} = 5,990;$ $p = 0,004$	$F_{2,57} = 23,133;$ $p < 0,001$	$F_{2,47} = 28,996;$ $p < 0,001$	$F_{2,45} = 17,787;$ $p < 0,001$
Р	$F_{2,63} = 0,019;$ $p = 0,982$	$F_{2,63} = 4,863;$ $p = 0,011$	$F_{2,57} = 13,286;$ $p < 0,001$	$F_{2,47} = 16,045;$ $p < 0,001$	$F_{2,45} = 12,120;$ $p < 0,001$
ЩФ	$F_{2,63} = 0,754;$ $p = 0,475$	$F_{2,63} = 2,134;$ $p = 0,124$	$F_{2,57} = 8,282;$ $p = 0,001$	$F_{2,47} = 1,070;$ $p = 0,351$	$F_{2,45} = 1,511;$ $p = 0,232$

Примечание: F – число Фишера, p – достоверность различий между подгруппами.

Как видно из таблицы 35, к началу срока проведения профилактики рахита, средние значения биохимических показателей в подгруппах не имели

статистически значимых различий между собой. Однако к третьему месяцу жизни в сравниваемых подгруппах выявлялись нарушения показателей фосфорно-кальциевого обмена, которые зависели от способа полученной специфической профилактики и представлены в таблице 36.

В подгруппе А, несмотря на проводимую специфическую профилактику, концентрация общего кальция была снижена:  $2,22 \pm 0,02$  ммоль/л, что в среднем на  $- 0,141$  ( $SD=0,034$ ) ммоль/л ниже, чем у трехмесячных детей подгруппы С -  $2,36 \pm 0,03$  ммоль/л ( $t= - 4,183$ ,  $df=42$ ,  $p<0,001$ ). Среднее значение ионизированного кальция сыворотки крови в подгруппе С существенно не изменилось и составило  $1,16 \pm 0,004$  ммоль/л. Напротив, в подгруппе А отмечалось снижение концентрации ионизированного кальция до  $1,13 \pm 0,005$  ммоль/л, что в среднем на  $- 0,026$  ( $SD=0,006$ ) ммоль/л значимо ниже подгруппы С ( $t= - 3,972$ ,  $df=42$ ,  $p<0,001$ ).

Гипофосфатемия выявлялась во всех сравниваемых подгруппах, но превалировала у детей подгруппы А:  $1,58 \pm 0,05$  ммоль/л, что в среднем на  $- 0,183$  ( $SD=0,059$ ) ммоль/л ниже, чем в подгруппе С (где матери дополнительно получали остеотиреопротекторы):  $1,76 \pm 0,04$  ммоль/л. Выявленные различия статистически значимы ( $t= - 3,080$ ,  $df=42$ ,  $p=0,004$ ). Во всех подгруппах установлено повышение активности щелочной фосфатазы, но статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

К шести месяцам жизни в подгруппах В и С отмечалось повышение уровней кальция, неорганического фосфора и снижение активности щелочной фосфатазы, с преобладанием данной тенденции в подгруппе С. Средние показатели общего кальция здесь составили  $2,45 \pm 0,03$  ммоль/л, что в среднем на  $- 0,123$  ( $SD=0,039$ ) ммоль/л выше  $2,33 \pm 0,03$  ммоль/л подгруппы В ( $t= - 3,147$ ,  $df=39$ ,  $p=0,003$ ). Среднее содержание ионизированного кальция в подгруппе С соответствовало  $1,19 \pm 0,007$  ммоль/л, что в среднем на  $- 0,023$  ( $SD=0,009$ ) ммоль/л выше  $1,17 \pm 0,006$  ммоль/л подгруппы В ( $t= - 2,523$ ,  $df=39$ ,  $p=0,016$ ) и на  $0,059$  ( $SD=0,009$ ) ммоль/л выше  $1,13 \pm 0,005$  ммоль/л подгруппы А ( $t= - 6,720$ ,  $df=38$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 36

Динамика содержания кальция общего (Са общ.), кальция ионизированного (Са ион.), фосфора (Р), щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови у детей подгрупп А, В, С в зависимости от вида полученной специфической профилактики, ( $M \pm m$ , ммоль/л)

		Подгруппа А				Подгруппа В				Подгруппа С					
Возраст (мес.) / n		Са общ.	Са ион.	Р	ЩФ	n	Са общ.	Са ион.	Р	ЩФ	n	Са общ.	Са ион.	Р	ЩФ
1.	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
3.	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
6.	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 ±22,39 **,*
9.	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
12	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.

По нашему мнению тиреопротекция препаратами йода способствовала коррекции транзиторной недостаточности щитовидной железы и улучшению всасывания кальция в кишечнике. Дополнительное назначение остеопротекторов (витамина D, цитрата кальция) способствовало коррекции фосфорно-кальциевых нарушений и улучшению метаболических процессов в костной ткани.

Уровень фосфора в подгруппе С (где матери дополнительно в течение 3-х месяцев получали остеопротекторы и Йодомарин, а дети в последующем 1000 МЕ D<sub>3</sub>) составил  $2,04 \pm 0,03$  ммоль/л. Это на  $- 0,180$  (SD=0,054) ммоль/л выше, чем  $1,86 \pm 0,04$  ммоль/л в подгруппе В, где матери дополнительно получали только йодомарин ( $t = - 3,345$ ,  $df=39$ ,  $p=0,002$ ). Также установлены значимые различия при сравнении средних показателей щелочной фосфатазы. В подгруппе В -  $548,39 \pm 24,17$  ммоль/л, что в среднем на  $118,26$  (SD=32,91) ммоль/л выше  $430,13 \pm 22,39$  подгруппы С ( $t = 3,593$ ,  $df=39$ ,  $p = 0,001$ ).

Напротив, в подгруппе А биохимический синдром носил затяжной характер и статистически значимо отличался от показателей подгруппы С ( $p < 0,001$ ). У девятимесячных детей подгруппы А средние концентрации общего кальция находились в пределах нижней границы референтных значений:  $2,27 \pm 0,03$  ммоль/л против  $2,41 \pm 0,02$  ммоль/л подгруппы В ( $t = -4,119$ ,  $df=30$ ,  $p < 0,001$ ) и  $2,49 \pm 0,02$  ммоль/л подгруппы С ( $t = -6,081$ ,  $df=31$ ,  $p < 0,001$ ). При этом в подгруппе С средние значения кальция у детей были в среднем на  $- 0,082$  (SD=0,030) ммоль/л выше ( $t = -2,697$ ,  $df=33$ ,  $p=0,011$ ), чем в подгруппе В. Содержание ионизированного кальция в подгруппе С составило  $1,22 \pm 0,004$  ммоль/л. Это на  $- 0,048$  (SD=0,007) ммоль/л выше показателей подгруппы А -  $1,17 \pm 0,006$  ммоль/л ( $t = - 6,918$ ,  $df=31$ ,  $p < 0,001$ ) и на  $- 0,019$  (SD=0,005) ммоль/л выше показателей подгруппы В -  $1,20 \pm 0,003$  ммоль/л ( $t = - 3,535$ ,  $df=33$ ,  $p=0,001$ ).

Средние показатели уровня неорганического фосфора сыворотки крови к 9 месяцам повысились до  $2,03 \pm 0,03$  ммоль/л в подгруппе В и  $2,49 \pm 0,02$  ммоль/л в подгруппе С, что значимо выше средних значений подгруппы А:  $1,88 \pm 0,04$  ммоль/л (соответственно:  $p=0,002$ ;  $p < 0,001$ ). Снижение активности щелочной фосфатазы во втором полугодии жизни отмечалось во всех подгруппах с

преобладанием в подгруппе С, но достоверность различий не установлена ( $p > 0,05$ ). К году в подгруппе А среднее значение общего кальция соответствовало  $2,34 \pm 0,02$  ммоль/л, что на  $- 0,087$  ( $SD=0,031$ ) ммоль/л ниже подгруппы В -  $2,43 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t = - 2,813$ ,  $df=28$ ,  $p=0,009$ ) и на  $- 0,193$  ( $SD=0,033$ ) ммоль/л ниже показателей подгруппы С -  $2,54 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t = - 5,890$ ,  $df=30$ ,  $p < 0,001$ ). При сравнении средних показателей общего кальция у детей подгрупп В и С установлены значимые различия ( $t = - 3,514$ ,  $df=32$ ,  $p=0,001$ ). Увеличение содержания ионизированного кальция в сыворотке крови превалировало у годовалых детей подгруппы С и составило  $1,22 \pm 0,004$  ммоль/л. Это на  $- 0,037$  ( $SD=0,006$ ) ммоль/л выше показателей подгруппы А -  $1,19 \pm 0,005$  ммоль/л ( $t = - 6,148$ ,  $df=30$ ,  $p < 0,001$ ) и на  $- 0,020$  ( $SD=0,006$ ) ммоль/л выше показателей подгруппы В -  $1,20 \pm 0,005$  ммоль/л ( $t = - 3,278$ ,  $df=32$ ,  $p=0,003$ ).

Более выраженная тенденция повышения концентрации фосфора в крови выявлялась у детей в подгруппе С -  $2,17 \pm 0,02$  ммоль/л. Это на  $- 0,167$  ( $SD=0,36$ ) ммоль/л выше показателей подгруппы А -  $2,01 \pm 0,03$  ммоль/л ( $t = - 4,703$ ,  $df=30$ ,  $p < 0,001$ ) и на  $- 0,096$  ( $SD=0,032$ ) ммоль/л выше показателей подгруппы В -  $2,08 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t = - 3,000$   $df=32$ ,  $p=0,005$ ). Это можно объяснить улучшением метаболических процессов в костной ткани у детей с ТНГ при назначении витамина D и дополнительном использовании физиологических остеотиреопротекторов у кормящих матерей, что способствовало нормализации клинической картины у наблюдаемого нами контингента. Активность щелочной фосфатазы у годовалых детей соответствовала физиологической норме и не имела значимых различий ( $p > 0,05$ ), но в подгруппе А данный показатель находился на уровне верхних границ референтных значений.

Таким образом, показана зависимость изменения содержания общего, ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у доношенных детей первого года жизни группы с транзиторной недостаточностью щитовидной железы от способа полученной специфической профилактики рахита. Отмечено значимое ( $p < 0,017$ ) нарастающее снижение средних значений уровня общего, ионизированного кальция и неорганического

фосфора в первом полугодии у детей подгруппы А (где только дети получали витамин D 500 МЕ) по сравнению с подгруппой С (где дополнительно в течение 3-х месяцев кормящие матери получали остеопротекторы и препараты йода).

С конца первого полугодия в подгруппе С отмечалась более устойчивая тенденция к повышению средних концентраций кальция и фосфора в крови по сравнению с подгруппой В (где дети получали витамин D 500 МЕ, матери дополнительно препараты йода внутрь), которая сохранялась до года ( $p < 0,017$ ). Нарастание уровня активности щелочной фосфатазы, как показателя остроты рахитического процесса, к началу второго полугодия выявлялось статистически значимо выше в подгруппе А и достоверно превышало средние значения подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Активность щелочной фосфатазы у шестимесячных детей в подгруппе В была достоверно выше, чем в подгруппе С ( $p = 0,001$ ). К году средние значения общего, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в сравниваемых подгруппах соответствовали показателям физиологической нормы, но в подгруппе А имели более замедленные темпы нормализации и значимо различались с показателями подгрупп С ( $p < 0,001$ ) и В ( $p = 0,009$ ).

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что предложенный способ специфической профилактики рахита в подгруппе С, оказался более эффективным, чем в подгруппах В и А. 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. О чем свидетельствует положительная динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена в подгруппе С. Таким образом, доказано 4 положение, выносимое на защиту о том, 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 нормализации фосфорно-кальциевого обмена и снижает заболеваемость рахитом у детей.

#### 4.4. Динамика содержания кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом в зависимости от вида специфической профилактики рахита

Исходя из поставленных задач исследования, изучено содержание паратгормона, кальцитонина, 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы в зависимости от способа полученной специфической профилактики рахита. Результаты сравнения средних значений количественных данных в подгруппах А, В, С с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA) представлены в таблице 37.

Таблица 37

Результаты сравнения средних показателей паратгормона, кальцитонина, 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у детей в наблюдаемых подгруппах методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

Возраст/ Показатели	ANOVA				
	1мес.	3мес.	6мес.	9мес.	12мес.
ПТГ	$F_{2,63} = 0,130$ ; $p = 0,879$	$F_{2,63} = 3,711$ ; $p = 0,030$	$F_{2,57} = 15,733$ ; $p < 0,001$	$F_{2,47} = 22,140$ ; $p < 0,001$	$F_{2,45} = 18,429$ ; $p < 0,001$
КТ	$F_{2,63} = 0,161$ ; $p = 0,851$	$F_{2,63} = 4,062$ ; $p = 0,022$	$F_{2,57} = 19,368$ ; $p < 0,001$	$F_{2,47} = 19,211$ ; $p < 0,001$	$F_{2,45} = 22,632$ ; $p < 0,001$
25(ОН)D <sub>3</sub>	$F_{2,63} = 0,008$ ; $p = 0,992$	$F_{2,63} = 40,075$ ; $p < 0,001$	$F_{2,57} = 175,907$ ; $p < 0,001$	$F_{2,47} = 188,361$ ; $p < 0,001$	$F_{2,45} = 73,486$ ; $p < 0,001$

Примечание: F – число Фишера, p – достоверность различий между подгруппами.

Согласно полученным данным, у месячных детей в сравниваемых подгруппах средние показатели кальцийрегулирующих гормонов не имели достоверных отличий. Однако, в трехмесячном возрасте при сравнении средних значений количественных данных трех подгрупп с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA) обнаружены статистически значимые различия, которые зависели от способа проводимой специфической профилактики рахита. Результаты попарных сравнений средних показателей паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D<sub>3</sub>) представлены в таблице 38.

Согласно полученным результатам, средние уровни ПТГ в подгруппах В и С мало отличалось между собой, и составили соответственно 29,93±0,34 пг/мл и 29,21±0,29 пг/мл. Тогда как в подгруппе А отмечено некоторое его повышение до 30,47±0,36 пг/мл, что в среднем на 1,258 (SD=0,454) пг/мл значимо выше, чем в подгруппе С (t=2,770, df=42, p=0,008). Тенденция к снижению содержания КТ в сыворотке крови превалировала у трехмесячных детей в подгруппе А – 7,53±0,27 пг/мл. Это в среднем на - 1,237 (SD=0,394) пг/мл ниже 8,77±0,28 пг/мл подгруппы С (t= - 3,138, df=42, p=0,003).

Во всех подгруппах отмечалось уменьшение средних показателей 25(OH)D<sub>3</sub>. Однако в подгруппах В и С его уровни соответствовали 30,3 ±0,32 нг/мл и 32,7 ±0,22 нг/мл и не выходили за нижние границы референтных значений. В подгруппе А (где дети получали только D<sub>3</sub> 500 МЕ в сутки) среднее содержание 25(OH)D<sub>3</sub> составило 29,2 ±0,33 нг/мл и указывало на недостаток витамина D. Это в среднем на -1,121(SD=0,457) нг/мл ниже, чем в подгруппе В (t= - 2,456, df=40, p=0,018) и на -3,527(SD=0,383) нг/мл ниже, чем в подгруппе С (t=- 9,218, df=42, p<0,001). Данная тенденция устойчиво сохранялась на протяжении первого полугодия. К шести месяцам жизни в подгруппе А средний показатель 25(OH)D<sub>3</sub> оставался низким и соответствовал 29,3 ±0,36 нг/мл (p<0,001) при сравнении с подгруппой В (t= - 9,650, df=29,482) и подгруппой С (t= - 16,690, df=38).

Динамика содержания паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D<sub>3</sub>) 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 <sub>3</sub> (нг/мл)	n	ПТГ (пг/мл)	КТ (пг/мл)	25(ОН)D <sub>3</sub> (нг/мл)	n	ПТГ (пг/мл)	КТ (пг/мл)	25(ОН)D <sub>3</sub> (нг/мл)
		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.

Напротив, в подгруппах, где лактирующим матерям дополнительно назначались тирео- и остеопротекторы, отмечена тенденция к повышению уровня 25(OH)D<sub>3</sub>. В подгруппе С он составил 37,4 ±0,33 нг/мл, что в среднем на - 4,130(SD=0,394) нг/мл выше 33,3 ±0,21 нг/мл подгруппы В (t= - 10,471, df=33,649, p<0,001).

Средние показатели ПТГ в подгруппе А сохранялись повышенными и составили 30,05±0,45 пг/мл, что значимо выше 27,98±0,44 пг/мл подгруппы В (t=3,310, df=37, p=0,002) и 26,47±0,47 пг/мл подгруппы С (t=5,498, df=38, p<0,001). К концу первого полугодия средние значения КТ динамично нарастали до 9,64±0,32 пг/мл в подгруппе В и до 10,83±0,35 пг/мл в подгруппе С. При сравнении результатов установлены значимые различия (t= - 2,512, df=39, p=0,016). Напротив, в подгруппе А у детей, получавших только витамин D, средние показатели кальцитонина оставались сниженными – 7,89±0,33 пг/мл и значимо различались с подгруппами В и С (p<0,001).

На протяжении второго полугодия во всех подгруппах отмечалась тенденция к повышению уровня 25(OH)D<sub>3</sub>, кальцитонина и снижению концентрации паратгормона. Более выраженная тенденция повышения содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в крови выявлялась у девятимесечных детей в подгруппе С 43,2 ±0,34 нг/мл. Это на - 8,981(SD=0,523) нг/мл выше показателей подгруппы А 34,2 ±0,40 нг/мл и на - 3,789 (SD=0,411) нг/мл выше подгруппы В (p<0,001).

Средние показатели уровня кальцитонина сыворотки крови повысились до 10,34±0,22 пг/мл в подгруппе В и до 11,44±0,28 пг/мл в подгруппе С, что статистически значимо выше средних значений подгруппы А – 9,00±0,33 пг/мл (соответственно: p=0,002; p<0,001). Также установлены значимые различия при сравнении средних уровней КТ в подгруппах В и С (t= - 3,104, df=33, p=0,004). Несмотря на тенденцию к снижению, уровень паратгормона в подгруппе А: 25,01±0,38 пг/мл оставался достоверно выше средних показателей ПТГ в подгруппе В (t=2,986, df=30, p=0,006) и подгруппе С (t=6,110, df=31, p<0,001). Среднее содержание паратгормона в подгруппе В у девятимесечных детей составило 23,73±0,23 пг/мл, что на 1,396 (SD=0,336) пг/мл выше 22,33±0,25 пг/мл

подгруппы С ( $t=4,160$ ,  $df=33$ ,  $p<0,001$ ). К году уровень паратгормона сыворотки крови в подгруппе А снизился до  $20,93\pm 0,25$  пг/мл, но оставался в среднем на  $1,260$  ( $SD=0,347$ ) пг/мл выше  $19,67\pm 0,24$  пг/мл подгруппы В, где матери получали Йодомарин, ( $t=3,626$ ,  $df=28$ ,  $p=0,001$ ) и на  $2,179$  ( $SD=0,37$ ) пг/мл выше  $18,75\pm 0,26$  пг/мл подгруппы С, где дополнительно назначались остеотиреопротекторы, ( $t=5,927$ ,  $df=30$ ,  $p<0,001$ ). Значимые различия установлены при сравнении средних значений ПТГ в подгруппах В и С ( $t=2,589$ ,  $df=32$ ,  $p=0,014$ ). Более выраженная тенденция повышения концентрации кальцитонина и  $25(OH)D_3$  в крови сохранялась у годовалых детей подгруппы С:  $12,81\pm 0,18$  пг/мл и  $46,9 \pm 0,21$  нг/мл соответственно. Достоверность различий подтверждена при сравнении с подгруппами А и В ( $p<0,001$ ).

В результате проведенного исследования установлена зависимость содержания средних значений ПТГ, КТ и  $25(OH)D_3$  в сыворотке крови у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы в зависимости от способа проведенной специфической профилактики рахита. Отмечено статистически значимое повышение в сыворотке крови средних значений ПТГ ( $p=0,008$ ), нарастающее снижение  $25(OH)D_3$  ( $p<0,001$ ) и кальцитонина ( $p=0,003$ ) в первом полугодии у детей подгруппы А, (где только дети получали витамин D 500 МЕ) по сравнению с подгруппой С (где дополнительно кормящие матери получали витамин D 500 МЕ, цитрат кальция 1000 мг, Йодомарин 200 мкг).

Во втором полугодии, несмотря на тенденцию к снижению, показатели ПТГ у детей подгруппы А оставались достоверно выше показателей подгрупп С ( $p<0,001$ ) и В ( $p=0,006$ ). В течение всего периода наблюдения динамика повышения средних значений кальцитонина и  $25(OH)D_3$  в подгруппе А имела низкие темпы и к году значимо отличалась от подгрупп В и С ( $p<0,001$ ).

Анализ полученных результатов показал, 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, нормализации

фосфорно-кальциевого обмена и показало более выраженный противорахитический эффект, что подтверждает 4 положение, выносимое на защиту.

Результаты оценки эффективности проведенной специфической профилактики рахита могут быть проиллюстрированы клиническим наблюдением за ребенком К.(история болезни №868), поступившим в отделение патологии новорожденных и недоношенных №2 ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова. Поступил на обследование и лечение в возрасте 22 дней с диагнозом: Церебральная ишемия. Синдром сниженной нервно-рефлекторной возбудимости. Транзиторный неонатальный гипотиреоз. Конъюгационная желтуха. Беременность у матери первая, протекала на фоне анемии легкой степени, угрозы прерывания, гестоза I-II половины. Ребенок родился при сроке 39 недель, в головном предлежании, с весом 3150,0, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Группа крови матери В(III) Rh(+). Желтуха появилась с 3-х суток умеренная, в динамике уменьшилась, но сохранялась. Для дальнейшего обследования и лечения направлен в ПОДКБ.

Состояние при поступлении средней тяжести. Малоактивный. Крик не громкий. Мышечный тонус в конечностях умеренно снижен. Рефлексы захвата, опоры, автоматической походки вызываются, снижены. ОГ – 36,5 (+2,0) см с рождения, ОГр – 35,5 (+1,5) см. Кости черепа по ходу швов, большого родничка податливы, стреловидный шов приоткрыт кпереди на 0,3 см. Отмечалось появление потливости при кормлении, нарушение сна. Ребенок находился на грудном вскармливании, сосал с переменным аппетитом. Кожа субиктерично-розовая, чистая, краевая субиктеричность склер. Дыхание в легких пуэрильное, проводится по всем полям. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Чсс 140, чд 42 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень на + 1,0 см из-под края правого ребра. Селезенка не пальпируется. Стул желтой кашицей со склонностью к запорам. Диурез сохранен. Моча светлая.

В биохимическом анализе крови: билирубин общ. - 84,6 (референтные значения (р.з.): 2,0-20,4) мкмоль/л, прямой билирубин – 8,7 (р.з.: 0,0-6,8)

мкмоль/л, P – 1,85 (p.з.:1,45 – 3,10) ммоль/л, Ca общ. – 2,35 (p.з.: 2,20-2,65) моль/л, Ca ион. – 1,12 (p.з.:1,05 – 1,23) ммоль/л, щелочная фосфатаза – 380 (p.з.: 83-383) ммоль/л. Паратгормон (ПТГ) сыворотки крови – 39,8 (p.з.: 11- 43) пг/мл, кальцитонин (КТ) - 5,2 (p.з.:<19) пг/мл, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D<sub>3</sub>) – 29,20 (p.з.: 30,00-70,00) нг/мл, ТТГ – 5,4 (p.з.: 0,23 - 3.4) мкМЕ/мл, Т4св. –10,2 (p.з.: 10 – 23,2) пмоль/мл.

Как видно по результатам обследования, уровни общего, ионизированного кальция, фосфора в сыворотке крови оставались в пределах референтного диапазона, но имели тенденцию к снижению, щелочная фосфатаза приближалась к верхней референтной границе. Отмечено снижение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> ниже референтных значений, кальцитонина и повышение паратгормона к верхнему референтному диапазону. По результатам показателей ТТГ и Т4св. установлена минимальная тиреоидная недостаточность. С 3-х недель жизни ребенку начата специфическая профилактика рахита витамином D<sub>3</sub> в дозе 500 МЕ в сутки. Матери назначен Йодомарин 200 мкг ежедневно и Кальцецин Адванс (витамин D 500 МЕ, цитрат кальция 1000 мг в сутки).

На фоне применения физиологических остеотиреопротекторов к трем месяцам жизни состояние ребенка удовлетворительное. Сон, аппетит не нарушены. Вес – 5400,0 длина – 56 см. ОГ –39 см, Огр – 38,5 см. Размеры большого родничка несколько уменьшились 2,0 x 2,0 см, края стали более плотными. Стреловидный шов закрыт. Мышечный тонус, двигательная активность улучшились. Уверенно держит голову, следит за предметом. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Дыхание в легких пуэрильное, проводится по всем полям. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Чсс 136, чд 36 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Стул желтой кашицей регулярный. Диурез достаточный.

При лабораторном исследовании: билирубин общ. - 14,2 (p.з.: 2,0-20,4) мкмоль/л, прямой билирубин – 2,5 (p.з.: 0,0-6,8) мкмоль/л, P – 2,1 (p.з.:1,45–3,10) ммоль/л, Ca общ. – 2,4 (p.з.: 2,20-2,65) моль/л, Ca ион. – 1,16 (p.з.:1,05–1,23) ммоль/л, щелочная фосфатаза – 345,0 (p.з.: 83-383) ммоль/л. Паратгормон (ПТГ)

сыворотки крови – 26,8 (р.з.: 11- 43) пг/мл, кальцитонин (КТ) - 8,2 (р.з.: <19) пг/мл, 25-гидроксивитамина D (25ОНD<sub>3</sub>) – 40,20 (р.з.: 30,00-70,00) нг/мл, ТТГ – 1,82 (р.з.: 0,23-3.4) мкМЕ/мл, Т4св. –19,2 (р.з.: 10–23,2) пмоль/мл. Лабораторные показатели находились в пределах возрастной нормы, клинические признаки рахита отсутствовали. Таким образом, полученные нами клинико-лабораторные данные подтверждают эффективность предложенного способа специфической профилактики рахита.

Заключая главу в целом, можно отметить, что специфическая профилактика рахита остается до настоящего времени трудно решаемой проблемой, в том числе и в группе детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы. В наблюдаемых подгруппах у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом, несмотря на ежедневный профилактический прием витамина D в суточной дозе 500 МЕ, предупредить заболевание не удалось.

Однако проведенные исследования показали, что комплексный подход к проблеме рахита с учетом этиопатогенетической структуры заболевания, особенностей взаимодействия кальцийрегулирующей и гипофизарно-тиреоидной систем у доношенных детей с рахитом и транзиторным неонатальным гипотиреозом, позволяет оптимизировать профилактику рахита и сделать её более эффективной. Так, дополнительное назначение витамина D, цитрата кальция и йода кормящим матерям с одновременным назначением их детям витамина D, позволило провести коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена и дисбаланса кальцийрегулирующей системы, что снизило заболеваемость рахитом у детей подгруппы С в 1,63 раза (39±12% случаев). Проведенные исследования обосновали необходимость комплексного и дифференцированного подхода к специфической профилактике рахита у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с целью оптимизации антенатальной и постнатальной специфической профилактики рахита у детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рахит представляет собой не только педиатрическую, но и медико-социальную проблему в связи с высокой заболеваемостью детей и развитием серьезных последствий в старшем возрасте [9, 16, 21, 42, 51, 59, 83, 100, 123, 135, 140, 167]. Взгляды на этиологию, патогенез, понятие «рахита», вопросы профилактики и лечения данного заболевания исторически менялись по мере накопления новых данных о метаболизме и физиологических функциях холекальциферола в организме [23, 29, 43, 57, 69, 90, 97, 102, 150, 154, 187].

С современных позиций рахит является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого значение дефицита витамина D следует рассматривать с учетом особенностей его метаболизма под влиянием совокупности экзо - и эндогенных факторов, способствующих развитию нарушений различных видов обмена, преимущественно фосфорно-кальциевого, и патологических изменений многих органов и систем [17, 30, 58, 70, 93, 103, 121, 156, 181].

Большое количество отечественных и зарубежных работ посвящено изучению клинико-патогенетических аспектов рахита у доношенных детей. Однако в своих исследованиях мы рассмотрели недостаточно изученные вопросы данной проблемы:

1. Изучены клинические особенности рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом;
2. Проведено исследование фосфорно-кальциевого обмена при рахите у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом;
3. Изучено содержание кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови: паратгормона, кальцитонина и 25-гидроксиголекальциферола при рахите у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом;
4. Проанализированы результаты проведенной профилактики рахита у доношенных детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом с

использованием дополнительного назначения кормящим матерям комплекса витамина D с цитратом кальция и препаратом йода.

Работа основана на анализе результатов проведенного обследования 167 доношенных детей первого года жизни на базе ГБУЗ Пензенской областной детской клинической больницы им Н.Ф. Филатова в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 и педиатрического кабинета катамнеза г. Пензы с 2009 по 2013 годы.

Для решения поставленных задач по изучению клинико-биохимических проявлений рахита и оптимизации его профилактики у детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом, все наблюдаемые дети (167 человек) были выделены в сравниваемые группы: основная (n=66 человек) с транзиторным неонатальным гипотиреозом; группа сравнения (n=68 человек) без нарушений функции щитовидной железы; контрольная (n=33 практически здоровых ребенка) без нарушений функции щитовидной железы, с нормальным содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, без видимых проявлений рахита.

С целью разработки рациональной постнатальной специфической профилактики рахита, дети из состава основной группы (с ТНГ) методом последовательной рандомизации пациентов, поступающих в детский стационар в течение коротких промежутков времени, были выделены в подгруппы А, В, С.

Подгруппу А составили 20 детей и их матерей, где дети получали специфическую профилактику рахита водным раствором витамина D<sub>3</sub> (Аквадетрим) в дозе 500 МЕ ежедневно с 3–4 недельного возраста, согласно действующим рекомендациям МЗ СССР (1990).

В подгруппе В находились 22 пары «мать – дитя», где дети также с 3–4 недель жизни получали специфическую профилактику рахита витамина D<sub>3</sub> в дозе по 500 МЕ ежедневно. Матери дополнительно на период лактации по рекомендации эндокринолога с целью тиреопротекции принимали препараты йода (Йодомарин 200 мкг в сутки).

Подгруппа С включала 24 пары «мать – ребенок», где дети, находящиеся на естественном вскармливании, с 3-4-х недель жизни получали витамин D<sub>3</sub>

(Аквадетрим) 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 Кальцемин Адванс и препаратом йода (Йодомарин 200 мкг/сут.). По окончании приема препаратов матерью дети получали витамин D 1000 МЕ/сутки.

Все дети находились на естественном вскармливании в течение 4-6 месяцев, а в дальнейшем – на смешанном. Первоначально обследовались в отделении патологии новорожденных и недоношенных № 2 ГБУЗ ПОДКБ, далее осматривались амбулаторно с проведением комплексной сравнительной оценки их состояния в 1, 3, 6, 9, 12 месяцев. При развитии рахита у детей доза витамина D повышалась до лечебной (с учетом степени тяжести, активности и характера течения). При достижении терапевтического эффекта лечебную дозу заменяли профилактической от 500 до 1000 МЕ.

В задачу исследования входило изучить клинические особенности рахита у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом. При изучении неврологической симптоматики рахита 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. 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).

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.

В результате вегетативных нарушений отмечалось усиление локальной аллопеции в виде облысение затылка и височных областей, которое нарастало к трем месяцам жизни и значимо чаще определялось у шестимесячных детей с нарушением функции щитовидной железы: 32 (53±6%) случаев против 20 (33±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±6% против 18±5% группы сравнения,  $p<0,01$  и 12±6% КГ,  $p<0,001$ ), нарастали в течение первого полугодия и продолжали диагностироваться вплоть до года в 15 (31±7%) случаев против 11 (22±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±7%) против 7 (14±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 транзитрном 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 признаков рахита было установлено, что частота и степень тяжести костных проявлений заболевания более выражена в группе детей с нарушением функции щитовидной железы. У детей с рахитом, ассоциированным с транзиторным неонатальным гипотиреозом, значимо чаще

в 1,67 раза наблюдались симптомы остеомалации костной ткани в виде уменьшения плотности плоских костей черепа, размягчения краев большого родничка (симптома Лепского) и соответствовали имеющимся в литературе описаниям [22, 62, 71, 77].

Уменьшение плотности плоских костей черепа выявлялось у 27 (41±6%) месячных детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы против 15 (21±5%) случаев группы сравнения ( $p<0,01$ ) и 2 (6±4%) контрольной группы ( $p<0,001$ ), с последующим нарастанием данного признака к третьему месяцу жизни до 40 (61±6%) случаев в основной группе ( $p<0,001$  к КГ и группе сравнения). Симптом Лепского отмечался с месячного возраста у 26 (39±6%) детей основной группы (39±6%) случаев против 14 (20±5%) группы сравнения ( $p<0,05$ ), нарастая в течение первого полугодия и подтверждая остроту заболевания до 32 (53±6%) против 19 (32±6%) случаев ( $p<0,01$ ) у детей без нарушения функции щитовидной железы. В КГ данные признаки отсутствовали.

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: Ме – 0,60 [0,54; 0,65] и значимо отличалась от результатов группы сравнения: Ме – 0,54 [0,50; 0,55] и группы контроля: Ме – 0,28 [0,26; 0,30], ( $p<0,001$ ).

К началу второго полугодия у 28 из 50 детей основной группы симптомы остеомалации сочетались с гиперплазией костной ткани. Увеличение бугров

череп (56±7% против 36±6%;  $p<0,05$  в 1,55 раза), формирование реберных четок (40±7% против 20±5%;  $p<0,05$  в 2 раза), задержка сроков прорезывания зубов (58±7% против 36±6%;  $p<0,01$  в 1,61 раза) значительно чаще регистрировались у девятимесячных 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±6% 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±7%) детей основной группы против 12 (24±6%) группы сравнения ( $p<0,05$ ) и 4 (14±7%) КГ ( $p<0,001$ ).

Таким образом, отмечена зависимость динамики костных признаков рахита от транзиторного снижения функции щитовидной железы. 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±6%) детей группы сравнения и 49 (81±6%) детей основной группы ( $p<0,02$ ), что в 1,35 раза (на 21±6% 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±6%) случаях против 14 (20±5%) группы сравнения ( $p<0,05$ ), продолжали нарастать в первом полугодии до 31 (52±7%) в сравнении с 19 (32±6%) 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. Частота случаев разгара болезни в основной группе составила 20

(31±6%) против 11 (16±4%) группы сравнения ( $p<0,05$ ) и нарастала к полугоду соответственно: до 32 (53±6%) и 21 (35±6%) 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.

Рахит легкой степени тяжести в I полугодии с большей частотой 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%) ( $p<0,001$ ). В результате исследования установлена прямая зависимость развития клинических форм рахита от транзиторной недостаточности щитовидной железы.

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 группы (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 в КГ ( $p<0,001$ ). 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. 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. 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.

Это свидетельствует о том, что транзиторная недостаточность щитовидной железы способствует длительным метаболическим нарушениям в костной ткани, чем объясняются замедленные темпы нормализации клинической картины у наблюдаемого нами контингента. Таким образом, доказано, что транзиторное снижение функции щитовидной железы способствует нарушению фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни.

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 в основной группе выявлено повышение паратгормона до  $30,02\pm 0,37$  пг/мл против  $28,16\pm 0,41$  пг/мл группы сравнения и  $23,06\pm 0,63$  пг/мл КГ ( $p<0,001$ ). У трехмесячных детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом средние показатели ПТГ были значимо выше средних значений группы контроля ( $29,83\pm 0,20$  пг/мл против  $22,58\pm 0,33$  пг/мл;  $p<0,001$ ) и результатов группы сравнения -  $26,89\pm 0,99$  пг/мл ( $p=0,005$ ). Во втором полугодии, несмотря на тенденцию к снижению, показатели паратгормона в основной группе оставались значимо выше КГ ( $p<0,001$ ).

Средний уровень кальцитонина у детей на фоне транзиторной гипертиреотропинемии в течение всего периода наблюдения был значимо ниже показателей групп контроля и 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 КГ ( $p<0,001$ ).

На протяжении первого полугодия средний уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у детей основной группы был значимо ниже показателей контрольной группы ( $p<0,001$ ).

В трехмесячном возрасте у детей с транзиторной недостаточностью щитовидной железы отмечалось снижение концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  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  $25(\text{OH})\text{D}_3$  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. Несмотря на динамическое повышение средних значений  $25(\text{OH})\text{D}_3$  во втором полугодии, у детей основной группы темп увеличения содержания  $25(\text{OH})\text{D}_3$  оставался замедленным, соответствовал  $39,2 \pm 0,55$  нг/мл и значимо отличались от показателей группы сравнения ( $p = 0,003$ ) и КГ ( $p < 0,001$ ).

Установлена прямая корреляция между уровнем ТТГ и ПТГ в сыворотке крови ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ), обратная корреляция между содержанием ТТГ и КТ ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,001$ ), ТТГ и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ). Это может свидетельствовать о том, что транзиторное нарушение тиреоидальных функций сочетается с напряжением работы гормональной системы, регулирующей баланс кальция и фосфора в растущем организме. Наше исследование показало, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни сопровождается гормональным дисбалансом гипофизарно-тиреоидной и кальцийрегулирующей систем, усугубляющих витамин D - недостаточность в организме и способствует развитию рахита.

Таким образом, доказано, что транзиторное снижение функции щитовидной железы приводит к дисбалансу кальцийрегулирующих гормонов: повышению концентрации паратиреоидного гормона, снижению содержания кальцитонина и 25-гидроксиголекальциферола в сыворотке крови у доношенных детей первого года жизни.

Выявленные клиничко-биохимические особенности рахита обосновали необходимость изучения и разработки способа специфической профилактики заболевания у доношенных детей первого года жизни с транзиторным

неонатальным гипотиреозом. Согласно литературным данным, проблема профилактики и лечения рахита у детей является актуальной и во многом спорной [40, 58, 71, 75, 87, 93, 100, 104, 123].

В задачу исследования входила разработка 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 клинико-биохимические проявления в сравниваемых подгруппах были различны.

При изучении динамики клинических признаков рахита у детей с ТНГ в зависимости от вида специфической профилактики рахита было выявлено, что наибольшая частота и выраженность изменений со стороны нервной и костной систем наблюдалось у детей подгруппы А (где только дети получали витамин D 500 МЕ). 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), усиления локальной аллопеции ( $p < 0,001$  при сравнении результатов подгрупп А и С). Симптомы мышечной гипотонии и пониженной нервно-рефлекторной возбудимости выявлялись в 2 раза чаще у 12 (60±11%) детей подгруппы А, против 7 (29±9%) подгруппы С ( $p < 0,01$ ) и в 1,46 раза чаще 9 (41±11%) подгруппы В ( $p > 0,05$ ). К концу первого полугодия в подгруппе С, где матери дополнительно получали остеопротекторы (витамин D, цитрат кальция) и препарат йода, отмечалось уменьшение неврологических признаков рахита. Напротив, в подгруппе А значимо чаще наблюдались симптомы гипотонуса и гипорефлексии: у 16 (84±7%) детей по сравнению с 10 (50±12%) случаев в подгруппе В ( $p < 0,01$ ) и с 7 (29±10%) в подгруппе С ( $p < 0,001$ ).

Облысение затылка и височных областей с наибольшей частотой (в 1,94 раза) определялись у 14 (74±10%) шестимесячных детей подгруппы А ( $p < 0,01$  к 8 (38±11%) подгруппы С) и в 1,48 раза чаще к 10 (50±12%) подгруппы В ( $p > 0,05$ ).

Наряду с неврологическими признаками рахита, с трехмесячного возраста отмечалось нарастание симптомов остеомалации костной ткани в виде размягчения краев большого родничка, уменьшения плотности плоских костей черепа, которые сохранялись в течение первого полугодия. Данная симптоматика выявлялась у 17 из 20 детей (85±8%) подгруппы А, против 12 из 22 детей (55±11%) подгруппы В - в 1,54 раза ( $p < 0,01$ ) и 11 из 24 (46±10%) подгруппы С – в 1,84 раза ( $p < 0,001$  к А). К шести месяцам жизни у части детей в наблюдаемых подгруппах симптомы остеомалации сочетались с гиперплазией костной ткани (усилением роста лобных, затылочных, теменных бугров). В подгруппе А данная тенденция наблюдалась с большей частотой, динамично нарастала во втором полугодии, имея значимые различия с подгруппой С ( $p < 0,01$ ).

В подгруппах, где лактирующие матери получали тирео, остеопротекторы и дети витамин D, во втором полугодии жизни отмечалась положительная динамика изменений со стороны костной системы, с превалированием в подгруппе С.

В подгруппе В (где дети, находившиеся на естественном вскармливании, получали витамин D по 500 МЕ в сутки, а матери дополнительно Йодомарин 200 мкг в день) по сравнению с подгруппой А была значимо ниже ( $p < 0,01$ ) частота симптома Лепского (в 1,52 раза), увеличение размеров большого родничка (в 2,72 раза), уплощения затылка (в 1,7 раза), расширение нижней апертуры грудной клетки (в 2,12 раза), формирование реберных четок (в 1,95 раза).

Но во втором полугодии и к году у детей подгруппы В по сравнению с подгруппой С значимо чаще ( $p < 0,01$ ) выявлялось уменьшение плотности плоских костей и уплощения затылка, расширение нижней апертуры грудной клетки, наличие реберных четок, задержка сроков прорезывания зубов.

В подгруппе С (где дети получали профилактическую дозу витамина D 500 МЕ и лактирующие матери дополнительно в течение 3-х месяцев получали витамин D с цитратом кальция и Йодомарин) профилактика рахита оказалась

более эффективной, чем в подгруппах А и В. У детей подгруппы С при сравнении с подгруппой А неврологическая симптоматика наблюдалась реже в 1,67 раза ( $34 \pm 11\%$  случаях), костная – в 1,94 раза ( $39 \pm 11\%$  случаях). Клинические признаки рахита имели отчетливую тенденцию к угасанию и к году в виде остаточных проявлений наблюдались в единичных случаях ( $p < 0,001$  к подгруппе А).

При проведении объективной оценки плотности костной ткани черепа в области краев большого родничка с помощью костного плотномера в наблюдаемых подгруппах была выявлена зависимость данного признака от способа полученной специфической профилактики рахита. У детей подгруппы А отмечено статистически значимое нарастающее увеличение податливости костей черепа в области большого родничка к шести месяцам жизни, 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).

Таким образом, доказано, 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 уменьшает частоту и выраженность клинических признаков рахита.

При изучении динамики клинических форм рахита была выявлена зависимость характера течения, активности и степени тяжести рахитического процесса у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом от вида полученной специфической профилактики заболевания.

Несмотря на профилактический прием витамина D, к 3 месяцам жизни развитие рахита отмечено у 17 ( $85 \pm 8\%$ ) случаев детей подгруппы А, что в 1,4 раза чаще 13 ( $59 \pm 11\%$ ) случаев подгруппы В (дети получали витамин D 500 ME 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 ( $p < 0,001$ ). Период разгара болезни к концу первого полугодия наблюдался в 15 (79±9%) случаев против 6 (29±10%) случаев подгруппы С ( $p < 0,001$ ), и 11 (55±11%) подгруппы В ( $p > 0,05$ ), сохраняясь во втором полугодии. Значимые различия установлены в девять месяцев при сравнении результатов подгрупп А и В ( $p < 0,01$ ), А и С ( $p < 0,001$ ), В и С ( $p < 0,001$ ).

Вторая степень тяжести рахита превалировала у шестимесячных детей подгруппы А: 17 (89±5%) случаев против 4 (19±9%) случаев в подгруппе С ( $p < 0,001$ ) и к году значимо различалась с подгруппой С, где вторая степень заболевания отсутствовала ( $p < 0,001$ ).

На протяжении первого полугодия в подгруппе А наблюдалась высокая частота острого течения рахита: у 15 (79±9%) шестимесячных детей против 8 (38±11%) случаев подгруппы С ( $p < 0,001$ ) с замедленным постепенным переходом в подострое течение во втором полугодии жизни. При этом у 2 из 14 детей (14±10%) до года отмечалось рецидивирующее течение рахита ( $p < 0,001$  к 1 (6±6%) подгруппы В). В то время как в подгруппе С случаев рецидивирующего течения не наблюдалось.

В подгруппе В (где дети получали ежедневно витамин D 500 МЕ, а кормящие матери дополнительно принимали препарат йода 200 мкг в сутки) рахит имел более благоприятное течение, с меньшей частотой выявлялась вторая степень заболевания и к году у 9 (56±13%) детей наблюдался период реконвалесценции ( $p < 0,05$  к 5 (36±13%) подгруппы А).

В подгруппе С (где витамин D 500 МЕ получали дети и дополнительно в течение 3-х месяцев витамин D 400-500 МЕ, цитрат кальция 1000 мг и Йодомарин 200 мкг в сутки получали лактирующие матери) профилактика рахита оказалась более эффективной чем в подгруппах А и В. Отмечено снижение заболеваемости рахитом в 1,63 раза (39±12% случаях) по сравнению с подгруппой А, превалирование легкой степени тяжести ( $p < 0,001$ ), отсутствие активности

процесса во втором полугодии и высокий процент реконвалесценции к году (у 11 ( $61\pm 12\%$ ),  $p < 0,05$  к А подгруппе).

Таким образом, доказано, 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 заболеваемость рахитом.

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 транзиторным неонатальным гипотиреозом от способа полученной специфической профилактики рахита.

В подгруппе А (несмотря на проводимую специфическую профилактику витамином D 500 МЕ) 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). Напротив, в подгруппах (где дополнительно кормящие матери получали препарат йода и физиологические остеопротекторы) к шести месяцам жизни отмечалось тенденция к повышению средних значений общего, ионизированного кальция с преобладанием в подгруппе С до  $2,45\pm 0,03$  ммоль/л и  $1,19\pm 0,007$  ммоль/л соответственно, против  $2,33\pm 0,03$  ммоль/л и  $1,17\pm 0,006$  ммоль/л в подгруппе В ( $p=0,003$ ,  $p=0,016$ ).

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 подгрупп В ( $548,39\pm 24,17$  ммоль/л) с С ( $p=0,001$ ).

Во втором полугодии в подгруппах С и В (на фоне дополнительного приема витамина D, цитрата кальция и препарата йода) отмечалась положительная

динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена. Напротив, в подгруппе А биохимический синдром носил затяжной характер. Средние показатели общего кальция у девятимесечных детей подгруппы А находились в пределах нижней границы референтных значений –  $2,27 \pm 0,03$  ммоль/л против  $2,41 \pm 0,02$  ммоль/л подгруппы В ( $p < 0,001$ ) и  $2,49 \pm 0,02$  ммоль/л подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Содержание ионизированного кальция у детей, получавших только витамин D<sub>3</sub>, в подгруппе А составило  $1,17 \pm 0,006$  ммоль/л, что значимо ниже  $1,20 \pm 0,003$  ммоль/л подгруппы В (где матери дополнительно принимали тиреопротекторы) и  $1,22 \pm 0,004$  ммоль/л подгруппы С, где матери получали дополнительно витамин D, цитрат кальция и Йодомарин, ( $p < 0,001$ ). Установлены значимые различия при сравнении результатов подгрупп В и С ( $p = 0,001$ ).

Средние показатели неорганического фосфора к 9 месяцам жизни в подгруппе А соответствовали  $1,88 \pm 0,04$  ммоль/л, что значимо ниже  $2,03 \pm 0,03$  ммоль/л подгруппы В ( $p = 0,002$ ) и  $2,49 \pm 0,02$  ммоль/л подгруппы С ( $p < 0,001$ ). Тенденция к снижению активности щелочной фосфатазы в подгруппе А оставалась замедленной, но при сравнении результатов достоверность различий не установлена ( $p > 0,05$ ). К году средние значения биохимических показателей сыворотки крови в сравниваемых подгруппах соответствовали физиологической норме, но в подгруппе А значимо различались с показателями подгрупп С ( $p < 0,001$ ) и В ( $p = 0,009$ ). Это свидетельствует о том, что тиреопротекция препаратами йода и дополнительное назначение остеопротекторов (витамина D, цитрата кальция) способствовало коррекции транзиторной недостаточности щитовидной железы и фосфорно-кальциевых нарушений, улучшению метаболических процессов в костной ткани и оказало более выраженный противорахитический эффект в подгруппе С.

Таким образом, доказано 4 положение, выносимое на защиту о том, 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 нормализации фосфорно-кальциевого обмена и снижает заболеваемость рахитом у детей.

При изучении динамики показателей кальцийрегулирующих гормонов у детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом была выявлена зависимость изменения содержания паратгормона, кальцитонина, 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови от способа проводимой специфической профилактики рахита.

В подгруппе А (где только дети получали витамин D) отмечено статистически значимое повышение средних значений ПТГ в течение первого полугодия до  $30,05 \pm 0,45$  пг/мл, которое значимо отличалось от показателей подгруппы В, где матери получали дополнительно препарат йода ( $27,98 \pm 0,44$  пг/мл,  $p=0,002$ ) и С ( $26,47 \pm 0,47$  пг/мл,  $p<0,001$ ), где лактирующие матери получали остеотиреопротекторы. Во втором полугодии динамика снижения концентрации паратгормона в сыворотке крови у детей подгруппы А была замедленной. К году средний уровень ПТГ в подгруппе А снизился до  $20,93 \pm 0,25$  пг/мл, но оставался значимо выше  $19,67 \pm 0,24$  пг/мл подгруппы В ( $p=0,001$ ) и  $18,75 \pm 0,26$  пг/мл подгруппы С ( $p<0,001$ ). Значимые различия установлены при сравнении результатов ПТГ в подгруппах В и С ( $p=0,014$ ).

В подгруппе А (матери не получали дополнительно тирео и остеопротекторы) в течение всего периода наблюдения 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 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 отмечено нарастающее снижение 25(OH)D<sub>3</sub> 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 превалярованием в С подгруппе ( $37,4 \pm 0,33$  нг/мл,  $p < 0,001$  к В). Во втором полугодии динамика повышения средних значений  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в подгруппе А имела низкие темпы. Тогда как, в подгруппе С (где кормящие матери в течение 3-х месяцев дополнительно получали остеопротекторы и препарат йода, а дети в последующем витамин D 1000 МЕ) к году 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 ( $p < 0,001$ ).

Анализируя полученные результаты исследования, можно отметить, что у доношенных детей первого года жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом, применение витамина D с одновременным дополнительным назначением, кормящим матерям остеотиреопротекторов, способствует своевременной коррекции нарушений в кальцийрегулирующей системе и улучшает процесс минерализации костной ткани у растущего организма. Наши исследования показали, что транзиторная недостаточность щитовидной железы у доношенных детей первого года жизни сопровождается дисбалансом кальцийрегулирующей системы, усугубляющих витамин D - недостаточность в организме и является фактором риска развития рахита. Выявленные клинико-биохимические особенности течения заболевания диктуют необходимость разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению рахита у доношенных детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом. 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, оказывает более выраженный антирахитический эффект и снижает заболеваемость рахитом. Полученные данные могут служить целям повышения эффективности профилактики рахита у детей.

## 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 шестимесячных 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 ME, 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 (паратормона, кальцитонина, 25(OH)D<sub>3</sub>) 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 (витамин 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 функциональной 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 СОКРАЩЕНИЙ**

Ca общ.	кальций общий
Ca 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 <sub>3</sub>	25-гидроксиколекальциферол (кальцидиол)
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25-дигидроксиколекальциферол (кальцитриол)
24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	24,25-дигидроксиколекальциферол (24,25 - дигидроксивитамина D <sub>3</sub> )
ТНГ	транзиторный неонатальный гипотиреоз
КГ	контрольная группа
ПК/МЛ	пикограмм/миллилитр
ДИ	доверительный интервал
D <sub>2</sub>	эргокальциферол
D <sub>3</sub>	холекальциферол
ДСБ	витамин D – связывающий белок
p-ТТГ	рецептор ТТГ
мЕд/л	милли единиц действия/литр

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипкин, Ю.Г. Дифференциальная антенатальная специфическая профилактика рахита у детей [Текст] / Ю.Г. Антипкин // Педиатрия. – 1985. - № 4. - С. 17-20
2. Архипова, Н.Н. Фосфатно-кальциевый гомеостаз у детей в критические периоды роста, его нарушения, пути коррекции [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Н.Н. Архипова. – Н. Новгород, 2006. - 46 с.
3. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс [Текст] / А. Банержи. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
4. Бергман Р.Е., Воган В.К. Руководство по педиатрии. Раздел: Нарушение питания. Рахит, обусловленный дефицитом витамина D. [Текст] / Р.Е. Бергман, В.К. Воган. - М.: Медицина, 1991. - С. 426-435
5. Браверман, Л.И. Болезни щитовидной железы [Текст]: [пер. с англ.] / Л.И. Браверман. - М.: Медицина, 2000. - 432 с.
6. Ватолин К.В., Пыков М.И. Детская ультразвуковая диагностика. [Текст] / К.В. Ватолин, М.И. Пыков. - М.: 2001. - 680 с.
7. Вельтищев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья детей (нормативы детского возраста) [Текст] / Ю.Е. Вельтищев, В.П. Ветров. - М.: 2000. - 96 с.
8. Вербовой А., Гипотериоз [Текст] // Медицинская газета. – 2008. - 25 января - № 5. - С. 8-9
9. Воронцов, И.М. Некоторые аспекты современного учения о рахите [Текст] / И.М. Воронцов // Педиатрическая наука практика. – 1986. - С. 27
10. Галактионова, М.Ю. Рахит (диагностика, лечение, профилактика) [Текст]: учебное пособие / М.Ю. Галактионова, Н.В. Назаренко, И.Н. Чистякова. - Красноярск: типография КрасГМА, 2008. - 78 с.

11. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика [Текст]: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 480 с.
12. Громова, О.А. Роль кальция и витамина D3 у детей [Текст] / О.А. Громова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. - № 4. - С. 51-56
13. Дедов, И.И. Эндокринология [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 432 с.
14. Дементьева, Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных [Текст] / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев // Лекция для врачей – Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». – 2004. - С. 29-64
15. Демин, В.Ф. К вопросу о рахите (по поводу статьи Е В. Неудахина и В. А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе») [Текст] / В.Ф. Демин // Педиатрия. – 2003. - № 4. - С. 104-107
16. Демин, В.Ф. Нарушение фосфорно - кальциевого обмена у детей раннего возраста [Текст] / В.Ф. Демин // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии: X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» . – 2004. - С. 75-92
17. Дерябина, Г.П. Клинико - метаболические особенности рахита и оптимизация его профилактики у недоношенных детей, перенесших перинатальную гипоксию [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.П. Дерябина. - Самара, 1999. - 22 с.
18. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков [Текст]: Справочник; под ред. Н.П. Шабалова. - М.: МЕД-пресс-информ, 2003. - 538 с.
19. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы [Текст] / В.В. Долгов, И.П. Шабалова, Е.П. Гитель, Д.Е. Шилин. - Тверь: Триада, 2002. - 98 с.

20. Евдокимова, Ю.А. Гестационная гипотироксинемия: исходы, профилактика и лечение [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Евдокимова. - Москва, 2005. - 24с.
21. Запруднов, А.М. Рахит у детей [Текст] / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев. - 1997. - 58 с.
22. Запруднов, А.М. Детские болезни [Текст]: учебник для вузов в 2 томах. / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонов. - Москва: ГЭОТАР - МЕД, 2013. - 768 с.
23. Захарова, И.Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему [Текст]: пособие для врачей. / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик, Ю.А. Дмитриева. - Москва. ГОУ ДПО РМАПО. 2010. - 96 с.
24. Захарова, И.Н. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей [Текст] / И.Н.Захарова, Н.А. Коровина, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. – 2010. - Т9, № 3. - С. 68-73
25. Захарова, И.Н. Современные представления об эндокринной функции витамина D [Текст] / И.Н.Захарова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы практической педиатрии. – 2011. - Т.6, № 3. - С. 44-48
26. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D [Текст] / И.Н.Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. - Т12, № 2. - С. 20-25
27. Захарова, И.Н. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013 - 2014 гг.) [Текст] / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик, Г.В. Яцык, С.И. Малявская, И. В. Вахлова, Т.А. Шуматова, Е.Б. Романцова, Ф.П. Романюк, Л.Я. Климов, Т.Е. Ёлкина, Н.И. Пирожкова, С.М. Колесникова, В.А. Курьянинова, С.В. Васильева, М.В. Мозжухина, Е.А. Евсева // Педиатрия. – 2014. - Т.93, № 2. - С. 75-80
28. Захарова, Л.И. Поздняя фаза клинической и гормонально - метаболической адаптации недоношенных детей [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.И. Захарова. - Москва, 1990. - 32 с.

29. Казюлин, А.Н. Витамин D [Текст]: монография / А.Н. Казюлин. - Москва. ГОУНТЦ АМТ. – 2007. - 106 с.
30. Камардина, Л.В. Клинико - биохимические проявления рахита у детей и оптимизация его профилактики в зависимости от минерализации костной ткани их матерей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Камардина. - Самара, 2003. - 25 с.
31. Касаткина, Э.П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика [Текст] / Э.П. Касаткина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. - Т.50, № 1. - С. 9-13
32. Касаткина, Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства [Текст] / Э.П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. – 2003. - Т.49, № 2. - С. 3-7
33. Кельцев, В.А. Пропедевтика детских болезней [Текст]: учебник / В.А. Кельцев. – Ростов н. Д: Феникс, 2011. - 573 с.
34. Кеттайл, В.М. Патофизиология эндокринной системы [Текст]: [пер. с англ.] / В.М. Кеттайл, Р.А. Арки; под общ. ред. Ю.В. Наточина. - Санкт Петербург: Невский диалект, 2001. - 335 с.
35. Клиническая эндокринология: руководство для врачей [Текст] / под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Издательство: Питер, 2002. - 576 с.
36. Ковалев, Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека [Текст] / Д.И. Ковалев // Проблемы эндокринологии. – 1991. - Т.37, № 6. - С. 60-61
37. Коваленко, Т.В. Проявления и последствия неонатального транзиторного гипотериоза [Текст] / Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова // Педиатрия. – 2001. - № 3. - С. 25-29
38. Конь, И.Я. Кальций в питании детей [Текст] / И.Я. Конь // Качество жизни. Медицина. – 2004. - № 1. - С. 70-71
39. Коровина, Н. А. Профилактика и лечение рахита у детей [Текст] / Н.А. Коровина, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. - М., 1998. - 31 с.

40. Коровина, Н.А. Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей [Текст] / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова // Лечащий врач. – 2003. - С. 30-35
41. Коровина, Н.А. Профилактика рахита у детей: [Применение кальция] [Текст] / Н.А. Коровина // Лечащий врач. – 2004. - № 1. - С. 56-58
42. Коровина, Н.А. Нарушения фосфорно - кальциевого обмена у детей [Текст] / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.В. Чебуркин. - М., 2005. - 70 с.
43. Коровина, Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей [Текст] / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. – 2008. - Т.87, № 4. - С. 124-130
44. Краснопольский, В.И. Заболевания щитовидной железы и беременность (акушерские и перинатальные аспекты) [Текст] / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова // Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая морфология щитовидной железы». - Белгород, 2004. - С. 51-53.
45. Кубалова, С.В. Коррекция йодной недостаточности у детей 1 - го года жизни [Текст] / С.В. Кубалова, Р.Б. Цаллагова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - № 4. - С. 83-87
46. Кузнецов, А.И. Рахит [Текст] / А.И. Кузнецов // Росс.педиатр.журн. – 2002. - № 2. - С. 61
47. Курмачева, Н.А. Профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико - социальные аспекты ) [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н.А. Курмачева. - Москва, 2003. - 48 с.
48. Курпотен, К. Необходима профилактика витамином Д [Текст] / К. Курпотен // Педиатрия. - 1996. - № 6. - С. 104-106
49. Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии [Текст] / под ред. Н.П. Шабалова. - СПб.: Специальная литература, 1996. - 236 с.

50. Лафранчи, С. Болезни щитовидной железы у новорожденных. Профилактика гипотиреоза [Текст] / С. Лафранчи // Эндокринология. – 1999. - С. 583-657
51. Лукьянова, Е.М. Клинико - патогенетические аспекты классификации рахита [Текст] / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Л.И. Омельченко // Педиатрия. - 1988. - № 6. - С. 87-91
52. МакДермонт, М. Т. Секреты эндокринологии [Текст]: [пер. с англ.] / М.Т. МакДермонт; 2 - е издание. - СПб.: Невский диалект, 2001. - 468 с.
53. Максимцева, И.М. Патогенетические особенности остеопенического синдрома у детей и подростков [Текст] / И.М. Максимцева, О.М. Жорина // Российский медицинский журнал. – 1997. - № 4. - С. 29-30
54. Мальцев, С.В. Физиология и патология минерального обмена у детей [Текст] / С.В. Мальцев // Казан мед. журн. – 1997. - № 5. - С. 321-328
55. Мальцев, С.В. Современные проблемы естественного вскармливания к дискуссии по статье А.Г. Лебедева «Современная схема вскармливания детей первого года жизни – противоречия и проблемы. Естественное вскармливание» [Текст] / С.В. Мальцев, Л.Н. Заболотная, Л.З. Сафина // Педиатрия. – 2002. – №1. – С.60-62.
56. Мальцев, С.В. Рахит/ В кН. «Рациональная фармакотерапия детских болезней» [Текст] / С.В. Мальцев. – М.: Литтерра, 2007. – С.285-297.
57. Мальцев, С.В. Рациональное использование витамина D в профилактике рахита у детей раннего возраста [Текст] / С.В. Мальцев // Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – М., 2007. – С. 109.
58. Мальцев, С.В. К дискуссии о рахите [Текст] / С.В. Мальцев // Педиатрия. – 2008. - Т.87, № 2. - С. 120-123
59. Мальцев, С.В. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии [Текст] / С.В. Мальцев, Н.Н. Архипова, Э.М. Шакирова. – Казань: Изд-во Казань, 2012. - 120 с.

60. Маршал В., Дж В. Клиническая биохимия [Текст] / В. Маршал, В. Дж. - М.: С-Петербург, 1999. - 368 с.
61. Масягина, О.А. Нарушение обмена кальция у детей с патологией щитовидной железы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Масягина Ольга Александровна. - СПб., 2006. - 21 с.
62. Медицинское обслуживание новорожденных и детей раннего возраста в условиях детской поликлиники [Текст] / [сост.: Л.И. Дзюбич, Л.А. Балыкова]. – 2-е изд. доп. и перераб. – Саранск, 2010. – 236 с.
63. Мельниченко, Г.А. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности [Текст] / Г.А. Мельниченко, С.В. Лесникова // Гинекология. – 1999. - Т.1, № 2. - С. 1-7
64. Мельниченко, Г.А. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей [Текст] / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, И.И. Дедов. - М., 2003. – 48 с.
65. Моисеева, Т.Ю. Минерализация костной ткани растущего организма [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.Ю. Моисеева. - Москва, 2004. - 24 с.
66. Наследов, А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках [Текст] / А.Д. Наследов. – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.
67. Насонов, Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факторы и гипотезы [Текст] / Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 3. - С. 42-47
68. Неонатология: Национальное руководство [Текст] / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина.- М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. - 848 с.
69. Неудахин, Е.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе [Текст] / Е.В. Неудахин, А.В. Агейкин // Педиатрия. - 2003. - № 4. - С. 93-97
70. Новиков, П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей [Текст] / П.В. Новиков. - Москва: «Триада – X», 2006. - 336 с.

71. Новиков, П.В. Современный рахит: классификация, методы диагностики, лечения и профилактики [Текст] / П.В. Новиков. - Москва: МНИИП и ДХ, 2007. - 73 с.
72. Одинаева, Н.Д. Содержание некоторых макро - и микроэлементов в женском молоке [Текст] / Н.Д. Одинаева, А.В. Скальный, О.А. Лукоянова // Эндокринные заболевания у детей и вопросы клинической педиатрии. Сборник научно - практических статей. М., - 1999. - № 6. - С. 82-84
73. Ожегов, А.М. Особенности минерального обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией [Текст] / А.М. Ожегов, Д.Н. Королева, И.Н. Петрова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. - Т.4, № 3. - С. 23-27
74. Омельченко, Л.И. Содержание кальцийрегулирующих гормонов при рахите у детей [Текст] / Л.И. Омельченко, Ю.Г. Антипкин, Л.И. Апуховская, С.П. Ивашкевич // Педиатрия. – 1986. - № 11. - С. 45-48
75. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция [Текст]: пособие для врачей / под ред. Л.А. Щеплягиной. – М., 2005. – 40 с.
76. Парецкая, А.М. Витамин D [Текст]. [Электронный ресурс] // Педиатрикс. ру. – 2009 – Режим доступа: [http:// www.pediatrics.ru/publ/2-2-2](http://www.pediatrics.ru/publ/2-2-2) (дата обращения 08.10.2011).
77. Педиатрия: Национальное руководство [Текст]: в 2 т. / под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.1. – 1024 с.
78. Печкуров, Д.В. Клинические аспекты метаболических нарушений у детей с гипотрофией [Текст] / Д.В. Печкуров, Ф.Н. Гильмиярова, Л.И. Захарова, Е.С. Липатова // Практическая медицина. - Казань, 2009. - № 07 (39). - С. 105-108
79. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста. Метод. рекомендации Министерства Здравоохранения СССР [Текст]. - М., 1990. – 31 с.
80. Радченко, Л.Г. Рахит у недоношенных детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Радченко Л.Г. – Москва, 1993. – 23 с.

81. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ [Текст] / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа-Сфера, 2003. - 312 с.
82. Розалинд С. Браун., Чарльз Г.Д. Брук Руководство по детской эндокринологии [Текст]: [пер. с англ.] / Р.С. Браун, Г.Д. Брук Чарльз; под ред. В.А. Петерковой. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. - 352 с.
83. Романюк, Ф.П. Рахит [Текст] / Ф. П. Романюк, В. П. Алферов, Е. А. Колмо, О. В. Чугунова. – СПб., 2002. – 61 с.
84. Руководство по практическим умениям педиатра [Текст] / Л.Ю. Барычева [и др.]; под ред. В.О. Быкова. – 3-е изд., стереотип. – Ростов н/Д: Феникс, 2010. – 574 с.
85. Рывкин, А.И. Фосфорно - кальциевый гомеостаз и остеопении у новорожденных [Текст] / А.И. Рывкин, Н.Н. Чащина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 1996. - Т.1, № 3. - С. 45-47
86. Сайгитов, Р.Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D3 у детей [Текст] / Р.Т. Сайгитов // Вопросы современной педиатрии. 2009. - Т.8, № 5. - С. 70-79.
87. Самсыгина, Г.А. По поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита на современном этапе» [Текст] / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. - 2003. - №4. - С. 107-108.
88. Свиначев, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности йодного дефицита у детей (диагностика, лечение, профилактика) [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / М.Ю. Свиначев. - М., 2002. - 48 с.
89. Свириденко, Н.Ю. Правовые аспекты использования пищевых добавок и биологически активных добавок к пище для профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний [Текст] / Н.Ю. Свириденко // Клиническая тиреоидология. - 2004. - Т.1, №4. - С. 47-51
90. Семин, С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D [Текст] / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеева, Н.В. Никитина // Педиатрия. – 2012. - № 2 (92). - С. 122-131

91. Смирнов, В.В. Гипотиреоз у детей [Текст] / В.В. Смирнов // Лечащий врач. – Декабрь. – 2007. - № 10. - С. 59-61
92. Смирнова, Г.Е. Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита [Текст] / Г.Е. Смирнова, А.В. Витебская, Н.А. Шмаков // Педиатрия. Прил. к жур. «Consilium medicum». – 2010. - № 3. - С. 7-12
93. Спиричев, В.Б. Рахит [Текст] / В.Б. Спиричев // Росс.педиатрич.журнал. – 2002. - № 2. - С. 58
94. Спиричев, В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в онтогенезе и профилактике остеопатий у детей [Текст] / В.Б. Спиричев // Вопр. дет. Диетологии. – 2003. - № 1. - С. 40-49
95. Спиричев, В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества [Текст] / В.Б. Спиричев. - М.: КРКА, 2004. - 250 с.
96. Спиричев, В.Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях [Текст] / В.Б. Спиричев // Вопр. питания. – 2010. - № 5. - С. 4-14
97. Спиричев, В.Б. О биологических эффектах витамина D [Текст] / В.Б. Спиричев // Педиатрия. - 2011. - № 6. - С. 113-119
98. Старкова, Н.Т. Руководство по эндокринологии [Текст] / Н.Т. Старкова. - Спб.: Питер, 1996
99. Струков, А.И. Рахит. В кн.: Патологическая анатомия [Текст] / А.И. Струков, В.В. Серов. - 3-е изд. - М.: «Медицина», 1993. - С. 438-439
100. Струков, В.И. Рахит и остеопороз: Монография [Текст] / В.И. Струков. - Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2004. - 172 с.
101. Струков, В.И. Актуальные проблемы остеопороза: Монография [Текст] / В.И.Струков. - Пенза: Изд-во типографии ООО ПКФ «Ростра», 2009. - 342 с.
102. Струков, В.И. Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен?: Монография [Текст] / В.И. Струков. – Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2014. - 194 с.

103. Студеникин, В.М. Витамин Д - дефицитный рахит [Текст] / В.М. Студеникин // Детский доктор. – 2000. - № 4. - С. 43-46
104. Студеникин, В.М. По поводу статьи Е. В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» [Текст] / В.М. Студеникин // Педиатрия. - 2003. - № 4. - С. 110-111
105. Таточенко, В.К. К дискуссии о рахите [Текст] / В.К. Таточенко, О.В. Чумакова // Педиатрия. – 2003. - № 4. - С. 112
106. Таточенко, В.К. Педиатру на каждый день – 2009 (справочник по диагностике и лечению) [Текст] / В.К. Таточенко. - Москва: ООО «Контент - Пресс», 2009. - 272 с.
107. Теммеева, Л.А. Психологические особенности детей с гипотиреозом [Текст] / Л.А. Теммеева, М.Н. Якушенко, М.Б. Шорова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. - Т.3, № 2. - С. 68-70
108. Титов, В.В. Методические и диагностические аспекты определения содержания кальция [Текст] / В.В. Титов // Клинич. лаб. Диагностика. – 1996. - № 2. - С. 23-26
109. Ткачук, В.А. Гормональная регуляция транспорта  $Ca^{2+}$  в клетках крови и сосудов [Текст] / В.А. Ткачук // Рос физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1998. - № 10. - С. 1006-1018
110. Трошина, Е.А. Синдром гипотиреоза в практике интерниста [Текст]: Методическое пособие для врачей / Е.А. Трошина, Г.Ф. Александрова, Ф.М. Абдулхабирова, Н.В. Мазурина // [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://www.voed.ru/gipo\\_sindr.htm](http://www.voed.ru/gipo_sindr.htm) (дата обращения 10.04.2014).
111. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и практические вопросы): практическое руководство [Текст] / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 460 с.
112. Хазанов, А.И. Клиническая неонатология [Текст] / А.И. Хазанов. – СПб.: «Гиппократ», 2009. – 416 с.

113. Хаютина, Т.Л. Состояние кальцийрегулирующей системы при гипотиреозе [Текст] / Т.Л. Хаютина, М.И. Балаболкин, А.М. Мкртумян // Клинич. вестн. – 1997. – № 1. – С. 22-24.
114. Хейт С., Макс Дж. Нарушение обмена кальция [Текст] / под ред. С.Хейт, Дж. Макс. - М., 1985. - 336 с.
115. Храмцова, С.Н. Маркеры костного ремоделирования у детей [Текст] / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Рос. педиатр. журнал. – 2006. - № 4. – С. 17 – 21
116. Худавердян, Д.Н. Система паратиреоидной гормон – кальций в функциональной активности гипоталамо – нейрогипофизарного комплекса [Текст] / Д.Н. Худавердян, А.А. Асратян. – Бюлл. exper. биол. и мед. 1996, т. 122, №11, с. 484-486.
117. Худавердян, Д.Н. О включении кальцийрегулирующих гормонов кортизола и электролитов крови в ранние приспособительные реакции организма [Текст] / Д.Н. Худавердян, К.П. Аракелян // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – № 3. – С. 381-386
118. Царегородцева, Л. В. Современные взгляды на проблему рахита у детей [Текст] / Л. В. Царегородцева // Педиатрия. - 2007. - Т. 86, № 6. - С. 102-106
119. Цыб, А.Ф. Определение объема щитовидной железы у детей и подростков методом ультразвукографии [Текст] / А.Ф. Цыб, В.С. Паршин, В.Ф. Горобец // Педиатрия. – 1990. – №5. – С. 51-55
120. Цыбикжапова, М.В. Формирование костно-мышечной системы в детском и подростковом возрасте [Текст] / М.В. Цыбикжапова // Здоровье населения и среда обитания. – 2004. – № 3. – С. 12-14.
121. Чугунова, О.В. Рахит у детей [Текст] / О.В. Чугунова // Росс.семейный врач. – 2003. – №1. – Т.7. – С. 23-30
122. Чугунова, О.В. Некоторые аспекты профилактики и лечения рахита [Текст] / О.В. Чугунова, Ф.П. Романюк, В.П. Алферов // Педиатрия. – 2004. - № 6. – С.77-80

123. Шабалов, Н.П. Рахит: дискуссионные вопросы трактовки [Текст] / Н.П. Шабалов // Педиатрия. - 2003. – №4. – С.98-103
124. Шабалов, Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков [Текст]: учебн. пособие / под ред проф. Н.П. Шабалова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 528 с.
125. Шабалов, Н.П. Неонатология [Текст]: учебное пособие в 2т. / Н.П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 2. - 768 с.
126. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон [Текст] / Г.Я. Шварц. – М.: Анахарсис, 2005.
127. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция [Текст] / Г.Я. Шварц // РМЖ. – 2009. - Т.17, № 7. - С. 477-486
128. Шилин, Д.Е. Йодная профилактика у детей первого года жизни [Текст] / Д.Е. Шилин, М.И. Пыков, Т.С. Логачева // Лечащий врач. - 2001. - № 10. - С. 4-11
129. Шилин, Д.Е. Современная стратегия преодоления дефицита кальция и витамина D у детей и подростков с позиции профилактики остеопении и переломов [Текст] / Д.Е. Шилин // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, №2. – С. 50-55
130. Шилкин, В.В. Новорожденный ребенок. Основы оценки состояния здоровья и рекомендации по профилактике и коррекции его нарушений [Текст]: руководство для врачей / В.В. Шилкин; под ред. Н.Л. Черной. - СПб.: СпецЛит, 2009. - 250 с.
131. Широкова, В.И. Йодная недостаточность: диагностика и коррекция [Текст] / В.И. Широкова, В.И. Голоденко, В.Ф. Демин // Педиатрия. - 2005. - № 6. - С. 68-72
132. Щеплягина, Л.А. Эффективность профилактики и коррекции дефицита йода у детей раннего возраста [Текст] / Л.А. Щеплягина, Л.А. Долбова // Педиатрия. - 2006. - № 4. - С. 75-80

133. Щеплягина, Л.А. Профилактика и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей [Текст] / Л.А. Щеплягина, О.С. Нестеренко, Н.А. Курмачева, Т.К. Марченко // Информационное письмо. – М., 2006. – 16 с.

134. Щеплягина, Л.А. Значение уровня суточной экскреции кальция и неорганического фосфора для прогноза снижения минеральной плотности кости у детей [Текст] / Л.А. Щеплягина, С.Н. Храмова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, №4. – С. 28 – 31

135. Щеплягина, Л.А. Значение питания для формирования костей скелета у детей [Текст] / Л.А. Щеплягина, О.К. Нетребенко // Педиатрия. - 2012. - Т. 91, № 1. - С. 107-112

136. Яковлева, Т.В. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи [Текст] / Т.В. Яковлева, А.А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, № 2. – С. 6-10

137. Abrans, S. A. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D [Text] / S.A. Abrans // Am. J. Clin. Nutr. - 2007. - Vol. 85, № 2. - P. 604-607.

138. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? [Text] / D.E. Roth, P. Martz, R. Yeo et al. // Can. J. Public Health. - 2005. - Vol. 96, № 6. - P. 434-443.

139. Grading quality of evidence and strength of recommendations [Text] / D. Atkins, D. Best, P.A. Briss, M. Eccles, Y. Falck-Ytter, S. Flottorp, G.H. Guyatt, R.T. Harbour, M.C. Maugh, D. Henry, S. Hill, R. Jaeschke, G.Leng, A. Liberati, N. Magrini, J. Mason, P. Middleton, J. Mrukowicz, D. O'Connell, AD. Oxman, B. Phillips, H.J. Schünemann, T.T. Edejer, H. Varonen, G.E. Vist, Jr J.W Williams, S. Zaza // BMJ. – 2004. - Vol. 328. - P. - 1490

140. Bener, A. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem [Text] / A. Bener, M. Al-Ali, G.F. Hoffmann // Minerva Pediatr. - 2009. - Vol. 60, № 1. - P. 15-22.

141. Bono, G. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment [Text] / G. Bono, R. Fancellu, F. Blandini, G. Santoro, M. Mauri // *Acta Neurol. Scandinav.* - 2004. - Vol. 110, № 1. - P. 59 – 66.

142. Bouillon, R. Vitamin D and health: perspectives from mice and man [Text] / R. Bouillon, H. Bischoff-Ferrari, W. Willett // *J Bone Miner Res.* – 2008. - Vol. 23. – P. 974 – 979.

143. Calvo, M.S. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs [Text] / M.S. Calvo, S.J. Whiting, C.N. Barton // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2004. – V.80, №6. – P.1710–1716.

144. Caron, P. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy // *Clin. Endocrinol* [Text] / P. Caron, C. Calazel, H.J. Parra et al. – 1990. - Vol. 33, № 4. - P. 519 – 523.

145. Case-control study of breast milk calcium in mothers of children with and without nutritional rickets [Text] / T. D. Thacher, F. M. Pettifor, P. R. Fischer et al. // *Acta Paediatr.* 2006. - Vol. 95, № 7. - P. 826-832.

146. Christakos, S. New insights into the mechanisms of vitamin D action. [Text] / P. Dhawan, L. Y. X. Peng, A. Porta // *J Cell Biochem* 2003. - Vol. 88. - P. 695 – 705.

147. Davis, J.D. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility [Text] / J.D. Davis, G. Tremont // *Minerva Endocrinol.* – 2007. - Vol. 32, № 1. - P. 49 – 65.

148. Delange, F. Iodine deficiency as a cause of brain damage [Text] / F. Delange // *Postgrad. Med. J.* 2001. – Vol. 77. – P. 217 – 220.

149. DeLuca, H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D [Text] / H. DeLuca // *Am J Clin Nutr.* – 2004. - Vol. 80(6 S suppl). – P. 1689S – 1696S.

150. DeLucia, M.C. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. [Text] / M.C. DeLucia, M.E. Mitnick, T.O. Carpenter // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. - Vol. 88. - P. 3539 – 45.

151. Donald W. Miller. vitamin D ina NewLight. LewRockwell [Text] / W. Miller Donald // *Cjm* September, 2007. <http://lewrockwell.com/miller/miller25.html> (дата обращения 12.10.2011)

152. Dusso, A.S. Vitamin D [Text] / A.S. Dusso, A.J. Brown, E. Slatopolsky // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2005. - Vol. 289. – P. F8 - F28.

153. Fournier, A. Importance of vitamin D repletion in uraemia. [Text] / A. Fournier, P. Fardellone, J.M. Achard, et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 1999. - Vol. 14. – P. 819-23.

154. Fraser, D.R. Physiology of vitamin D and calcium homeostasis. [Text] / D.R. Fraser // *Rickets*, ed. by Francis H. Glorieux, Nestle Nutrition Workshop Series. – 1991. – Vol. 21. - P. 23 – 34

155. Gursoy, A. Which thyroiddstimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? [Text] / A. Gursoy, M. Ozduman Cin, N. Kamel, S. Gullu // *I I Internal. J. Clin. Pract.* - 2006. - Vol. 60, № 6. - P. 655-659.

156. H.S. Kalkanoglu Sivri. Vitamin D metabolismIn Calcium and vitamin D metabolism ed. by [Text] / H.S. Kalkanoglu Sivri // A. Hasanoglu published by Danone Institute Turkey Association, 2010

157. Hamilton, T.E. Thyrotropin levvels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonoographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism [Text] / T.E. Hamilton, S. Davis, L. Onstad, K.J. Kopecky // *II J. Clin. Endocrino\ Metab.* - 2008. - Vol. 93, № 4. - P. 1224 – 1230.

158. Hasanoglu A. Vitamin D deficiency around the world and in Turkey. In Calcium and vitamin D metabolism ed. by [Text] / A. Hasanoglu // published by Danone Institute Turkey Association, 2010.

159. Heaney, R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. [Text] / R.P. Heaney // *Am J Clin Nutr.* – 2004. - Vol. 80(6 Stipp). – P. 1706S-1709S.
160. Heaney, R.P. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D [Text] / R.P. Heaney, M.S. Dowell, C.A. Hale, A. Bendich // *J Am Coll Nutr.* – 2003. - Vol. 22. - P. 142—146
161. Hofbauer, LC. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. [Text] / L.C. Hofbauer, A.E. Heufelder // *J Mol Med.* 2001 Jun. - Vol. 79 (5-6). – P. 243 – 53.
162. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. [Text] / M.F. Holick // *N Engl J Med.* – 2007. - Vol. 357. – P. 266 – 281.
163. Holick, M.F. 2008 Vitamin D: a D-lightful health perspective. [Text] M.F. Holick // *Nutr Rev.* - 2008. - Vol. 66(10 Suppl 2). – P. S182—S194.
164. Holick, M.F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. [Text] / M.F. Holick, T.C. Chen // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 1080S – 1086S.
165. Holick, M.F. Vitamin D and skin physiology: a D -lightful story. [Text] / M.F. Holick, T.C. Chen, E.R. Sauter // *J Bone Miner Res.* – 2007. - Vol. 22(Suppl 2). – P. 28—33.
166. Holick, M.F. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub>. [Text] / M.F. Holick, J.A. MacLaughlin, S.H. Doppelt // *Science* – 1981 - Vol. 211. - P. 590 – 3.
167. Holick, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets [Text] / M.F. Holick // *Clin Invest.* –2006. – Vol. 116 (8). – P. 2062 – 2072.
168. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. [Text] / M. F. Holick // *Rheum Dis On North Am.* – 2012. – Vol. 38 (1). – P. 141-160.
169. Holick, M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences. [Text] / M.F. Holick // *J Nutr.* – 2005 - Vol. 135(11). – P. 2739 – 2748.
170. Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. [Text] / M.F. Holick // *Ann. Epidemiol.* – 2009. - Vol. 19(2). – P. 73 – 78.

171. Hollis, B.W. Circulating vitamin D<sub>3</sub> and 25- hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. [Text] / B.W. Hollis, C.L. Wagner, M.K. Drezner, N.C. Binkley. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2007. - Vol. 103. – P. 631 – 4.

172. Hollis, B.W. Normal serum vitamin D levels. [Text] / B.W. Hollis, C.L. Wagner // *N Engl J Med.* – 2005. - Vol. 352. – P. 515 – 6.

173. Horowitz, M.C. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. [Text] / M.C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson, M.A. Kacena // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2001 Mar. - Vol. 12(1). – P. 9 – 18.

174. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011. - Vol. 96(7). - P. 1911 – 1930.

175. Jensen, E. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. [Text] / E. Jensen, P. Hyltoft-Petersen, O. Blaabjerg et al. // *II Clin. Chem. Lab. Med.* - 2004. - Vol. 42, № 7. - P. 824-832.

176. Jensovsky, J. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. [Text] / J. Jensovsky, E. Ruzicka, N. Spackova, B. Hejdukova. // *II Endocrin. Regulat.* - 2002. - Vol. 36, № 3. - P. 115- 122.

177. Kalkwarf, H.J. The results (influence) of calcium supplementation on the homeostasis of calcium and bone reproduction in lactating women. [Text] / H.J. Kalkwarf, B.L. Specker // *Clin. Endocrinol.Metab.* – 1999. – Vol.84,2. – P.467-470

178. Kalkwarf H.J. The results of calcium supplementation on the bone density during lactation and after cessation of breastfeeding. [Text] / H.J. Kalkwarf, B.L. Specker, D.C. Bianchi et al. // *N.Engl.J.Med.* – 1997.-Vol. 337(8). – P.523-528.

179. Karmisholt J. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. [Text] / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg // *II Thyroid.* - 2008. - Vol. 18, № 3. - P.303-308.

180. Ketylye, W.M. Endocrine pathphysiology. [Text] / W.M. Ketylye, R.A. Arky – Philadelphia, 2001.

181. Kruse, K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets [Text] / K. Kruse // *The Journal of Pediatrics*. - 1995. - Vol. 126, № 5.-P. 736-741.

182. Liu, P.T. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. [Text] / P.T. Liu, S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B.H.Tan, S.R. Krutzik, M. T. Ochoa, J. Schaubert, K. Wu, C. Meinken, D.L. Kamen, M. Wagner, R. Bals, A. Steinmeyer, U. Ziegler, R.L. Gallo, D. Eisenberg, M. Hewison, B.W. Hollis, J.S. Adams, B.R. Bloom, R.L. Modlin // *Science*. – 2006. - Vol. 311. – P. 1770-1773.

183. Lotinun, S. Research in physiological importance of prolactin in regulating the metabolism of calcium during pregnancy and lactation of rats. [Text] / S. Lotinun, L. Limlomwongse, N. Krishnamra // *Physiol.Pharmacol*. – 1998. – Vol. 76, №2. – P. 218-228.

184. Malabanan, A. Redefining vitamin D insufficiency. [Text] / A. Malabanan, I.E. Veronikis, M.F. Holick. // *Lancet* – 1998. - Vol. 351. – P. 805-806.

185. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Text] / M. Abalovich, A. Nobuyuki, L. A. Barbour et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2007. - Vol. 92. - P. 1-47.

186. Miyako, K. Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. [Text] / K. Miyako, S. Kinjo, H. Kohno // *Pediatr Int*. - 2005. - Vol. 47(2). - P. 142-146.

187. Mizwicki, M T. Two key proteins of the vitamin D endocrine system come into crystal clear focus: comparison of the X-ray structures of the nuclear receptor for 1 alpha, 25(OH) 2 vitamin D3, the plasma vitamin D binding protein, and their ligands. [Text] / M.T. Mizwicki, A.W. Norman // *J Bone Miner Res*. - 2003. - Vol. 18(5). - P. 795 – 806.

188. Mizwicki, M.T. Identification of an alternative ligand-binding pocket in the nuclear vitamin D receptor and its functional importance in 1alpha, 25(OH)2-vitamin D3 signaling [Text] / M.T. Mizwicki, D. Keidel, C.M. Bula et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2004. - Vol. 101(35). - P. 12876 – 12881.

189. Moan, J. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. [Text] / J. Moan, A.C. Porojnicu, A. Dahlback, R.B. Setlow // Proc Natl Acad Sci USA. - 2008. - Vol. 105. – P. 668-673.
190. Munns, C. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. [Text] / C. Munns, M.R. Zaccarini, C.P. Rodda et al. // Med J. - Aust 2006. - Vol. 185 (5). – P. 268-72.
191. Nagpal, S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. [Text] / S. Nagpal, S. Na, R. Rathnachalam // Endocr Rev. – 2005. - Vol. 26. – P. 662-687.
192. Need, A.G. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. [Text] / A.G. Need // Clin Chim Acta. – 2006. - Vol. 368. – P. 48-52.
193. Nemere, I. Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> membrane binding protein (1,25D<sub>3</sub>-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. [Text] / I. Nemere, M.C. Farach-Carson, B. Rohe et al. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2004. - Vol. 101(19). – P. 7392 – 7397.
194. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism [Text] / G. Weber et al. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. - 1998. – Vol. 79, № 1. – P. 70 – 72.
195. Norman, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. [Text] / A.W. Norman // American Journal of Clinical Nutrition. - August 2008. - Vol. 88, №. 2. – P. 491S-499S.
196. Norman, A.W. Ligand structure-function relationships in the vitamin D endocrine system from the perspective of drug development (including cancer treatment) [Text] / A.W. Norman, M.T. Mizwicki, W.H. Okamura // Recent Results Cancer Res. - 2003. - Vol. 164. - P. 55 – 82.
197. Norman, A.W. Update on biological actions of alpha, 25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> (rapid effects) and 24R, 25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>. [Text] / A.W. Norman, W.H. Okamura, J.E. Bishop et al. // Mol Cell Endocrinol. - 2002. - Vol. 197 (1 – 2). - P. 1 – 13.

198. Norman, A.W. A specific binding protein / receptor for alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) is present in an intestinal calveolae membrane traction. [Text] / A.W. Norman, C.J. Olivera, F.R. Barreto Silva et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2002. - Vol. 298(3). - P. 414 – 419.

199. Norman, A.W. Overview of the third international meeting on rapid responses to steroid hormones. [Text] / A.W. Norman, M. Wehling, E. Baldi // *Steroids.* – 2004. - Vol. 69(8–9). - P. 515.

200. Norman, A.W. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and conformational ensemble model. [Text] / A.W. Norman, M.T. Mizwicki, D.P. Norman // *Nat Rev Drug Discov.* – 2004. - Vol. 3(1). - P. 27 – 41.

201. Ozkan, B. Nutritional Rickets. In *Calcium and vitamin D metabolism* ed. by [Text] / B. Ozkan // A. Hasanoglu published by Danone Institute Turkey Association, 2010.

202. Pettifor, J.M. Nutritional Rickets: deficiency of vitamin D, calcium or both [Text] / J. M. Pettifor // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2004. - 80 (6 Suppl.). - P. 1725-1729.

203. Pettifor, J.M. Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a global perspective. [Text] / J.M. Pettifor // *Indian J MedRes* 127. - March 2008. – P. 245-249.

204. Rebsamen, M.C. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. [Text] / M.C. Rebsamen, J. Sun, A.W. Norman et al. // *Circ Res.* – 2002. - Vol. 91(1). - P. 17 – 24.

205. Rickets: not a disease of the past [Text] / L. S. Nield, P. Mahajan, A. Joshi et al. // *Am Fam Physician.* - 2006. - Vol. 74, № 4. - P. 619-626.

206. Robinson, P.D. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. [Text] / P.D. Robinson, W. Hogler, M.E. Craig et al. // *Arch Dis Child.* – 2005. - Vol. 90(6). – P. 1203-1204.

207. Sirvri, S.K. Vitamin D metabolism. [Text] / S.K.Sirvri // In *Calcium and vitamin D metabolism* ed. by A. Hasanoglu published by Danone Institute Turkey Association, 2010

208. Smith, E.L. The skin: the site of vitamin D<sub>3</sub> synthesis and a target tissue for its metabolite, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. [Text] / E.L. Smith, M.F. Holick // *Steroids*. – 1987. - Vol. 49. – P. 103-7.

209. Surks, M.I. Subklinikal thyroid diseases: scientific review and guidelines for diagnosis and management. [Text] / M.I. Surks, E. Ortiz, G.N. Daniels, C.T. Sawin, N.F. Col, R.H. Cobin, J.A. Franklyn, J.M. Hersman, K.D. Burman, M.A. Denke, C. Gorman, R.S. Cooper, N.J. Weissman // *JAMA*. – 2004. - Vol. 291(2). - P. 20-4.

210. Swiglo, B.A. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. [Text] / B.A Swiglo, M.H. Murad, H.J. Schünemann, R Kunz, R.A. Vigersky, , G.H. Guyatt, V.M. Montori // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. - Vol. 93. - P. 666 – 673.

211. Takahashi, K. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [Text] / K. Takahashi, Y. Nakayama, H. Horiuchi, T. Ohta, K. Komoriya, H. Ohmori, T. Kamimura // *Immunopharmacol and Immunotoxicol*. - 2002. - Vol. 24, №3. – P. 335 – 347.

212. Tumer, L. The extra-osseous effects of vitamin D. [Text] / L. Tumer // In *Calcium and vitamin D metabolism* ed. By A. Hasanglu published by Danone Institute Turkey Association, 2010

213. Van Leewen, J.P. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization [Text] / J.P. van Leewen, M. van Driel, G.J. van den Bemd, H.A. Pols // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. – 2001. - Vol. 11 (1 – 3). - P. 199 – 226.

214. Vieth, R. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. [Text] / R. Vieth, H. Bischoff-Ferrari, B.J. Boucher et al. // *Am J Clin Nutr*. - 2007. - Vol. 85. P. 649-50.

215. Wada, T. RANKLRANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. [Text] / T. Wada, T. Nakashima, N. Hiroshi, J.M. Penninger // *Trends Mol Med*. - 2006 Jan. - Vol. 12 (1). – P. 17 – 25.

216. Webb, A.R. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. [Text] / A.R. Webb, O. Engelson // *Photochem Photobiol.* – 2007. - Vol. 82(6). – P. 1697 – 1703.

217. Wekking, E.M. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. [Text] / E.M. Wekking, B.C. Appelhof, E. Fliers et al. // *European journal of endocrinology II Eur. Federat. Endocr. Societ.* - 2005. - Vol. 153, № 6. - P. 747 – 753.

218. Wikvall, K. Cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of vitamin D to its hormonal form (review). [Text] / K. Wikvall // *Int J Mol Med.* - 2001. – Vol. 7(2). – P. 201 – 209.

219. Wilson, M. Rickets. [Text] / M.Wilson // *Radiol Technol.* – 2005. - Vol. 76(3). - P. 241 – 243.

220. Zanello, L.P. Multiple molecular mechanisms of  $\alpha$ , 25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  rapid modulation of three ion channel activities in osteoblasts. [Text] / L.P. Zanello, A.W. Norman // *Bone.* – 2003. - Vol.33 (1). - p. 71 – 79.

221. Zanello, L.P. Rapid modulation of osteoblast ion channel responses by  $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  requires the presence of the functional vitamin D nuclear receptor. [Text] / L.P. Zanello, A.W. Norman // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. - Vol. 101(6). - p. 1589 – 1594.

222. Zimmermann, M.B. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine- sufficient school- children: a World Health Organization / Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. [Text] / M.B. Zimmermann, S.Y. Hess, L. Molinari et al. // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 231- 237.

223. Cantorna, M. T. D-hormone and the immune system. [Text] / M. T. Cantorna, B. D. Mahon // *J Rheumatol.* - 2005. - Suppl. 76. - P. 11-20.