

Особенности минерального обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией

А.М.Ожегов¹, Д.Н.Королева², И.Н.Петрова¹

¹Ижевская государственная медицинская академия;

²Республиканская детская клиническая больница Минздрава Удмуртской республики, Ижевск

Под наблюдением находились 96 новорожденных с пренатальной гипотрофией (основная группа), группу сравнения составили 44 ребенка, имевших нормальную массу тела при рождении. У всех новорожденных детей в первую неделю жизни исследованы показатели фосфорно-кальциевого обмена, кальцийрегулирующих гормонов (паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, 25-гидроксивитамин D) и костного ремоделирования (щелочная фосфатаза, остеокальцин и С-концевые телопептиды). У новорожденных детей с пренатальной гипотрофией отмечены существенные нарушения минерального обмена и процессов костного ремоделирования. В частности, выявлена гипокальциемия, связанная со степенью тяжести гипотрофии, сопровождающаяся увеличением уровня ПТГ у 11,5% и снижением средней концентрации кальцитонина. Дефицит 25-ОН витамина D диагностирован более чем у половины новорожденных: при I степени гипотрофии у 33,3%, при II и III степени – у 66,7%. Метаболизм костной ткани у новорожденных с пренатальной гипотрофией характеризуется вялыми темпами ремоделирования костной ткани (снижение уровня остеокальцина и С-концевых телопептидов), особенно при тяжелой гипотрофии.

Ключевые слова: новорожденные, минеральный обмен, костный метаболизм, пренатальная гипотрофия

Specificities of mineral and bone metabolism in the neonate with prenatal hypotrophy

A.M.Ozhegov¹, D.N.Koroleva², I.N.Petrova¹

¹Izhevsk State Medical Academy;

²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Public Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

The observation involved 96 neonate with prenatal hypotrophy (basic group), the reference group comprised 44 children who had normal body weight at birth. In all neonate, in the first week of life the indices of phosphorus-calcium metabolism, calcium regulating hormones (parathyroid hormone (PTH), calcitonin, 25-hydroxyvitamin D) and bone remodeling (alkaline phosphatase, osteocalcin and C-terminal telopeptides) were investigated. In the neonate with prenatal hypotrophy considerable disorders of mineral metabolism and processes of bone remodeling were found. In particular, hypocalcemia related to the severity of hypotrophy and associated with increased PTH levels in 11.5% and decreased average calcitonin concentrations were diagnosed. Deficiency of 25-OH vitamin D was detected in more than a half of the neonate: in I degree hypotrophy – in 33.3%, in II and III degree – in 66.7%. Bone tissue metabolism in the neonate with prenatal hypotrophy was characterized by low rates of bone tissue remodeling (decreased levels of osteocalcin and C-terminal telopeptides), especially in severe hypotrophy.

Key words: the neonate, mineral metabolism, bone metabolism, prenatal hypotrophy

Дети с пренатальной гипотрофией имеют повышенный риск развития патологии костной системы, в частности, снижения минеральной костной плотности. Это может быть обусловлено недостаточным количеством минералов, накапливаемых антенатально, нарушением обмена органического матрикса (в большей степени – белкового) и незрелостью ферментных систем [1–3].

Высокие темпы ремоделирования в первые два года жизни и дефицит минеральных веществ у детей с внутриутробной гипотрофией создают благоприятные условия для раз-

вития остеомалации и рахита [4]. Перенесенный рахит в раннем возрасте может оказать неблагоприятное воздействие на рост и развитие ребенка в старшем возрасте [5]. В этой связи представляется важным появление в зарубежной литературе гипотезы, согласно которой снижение минеральной костной плотности у детей и подростков является одной из причин увеличения частоты остеопороза у взрослых [6].

Учитывая вышеизложенное, изучение костного метаболизма у детей первых лет жизни является важной задачей, поскольку позволяет предупредить развитие патологии костной системы в последующие годы жизни [6, 7]. В доступных научных публикациях практически нет работ, посвященных изучению кальциевого обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией.

Цель настоящего исследования: оценить состояние минерального обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией.

Для корреспонденции:

Ожегов Анатолий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Ижевской государственной медицинской академии

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Телефон: (3412) 68-2146

Статья поступила 16.02.2009 г., принята к печати 26.05.2009 г.

Пациенты и методы

Обследовано 96 новорожденных с пренатальной гипотрофией (основная группа), группу сравнения составили 44 ребенка, имевших нормальную массу тела при рождении. Дети обеих групп родились в срок. Средняя масса тела детей основной группы при рождении равнялась $2728,63 \pm 6,42$ г, группы сравнения – $3583,64 \pm 20,85$ г ($p < 0,001$). Длина тела у новорожденных обеих групп находилась в пределах нормальных значений ($50,82 \pm 0,29$ и $51,76 \pm 0,31$ см соответственно, $p > 0,05$). Дети основной группы по степени гипотрофии распределились следующим образом: 1-я степень – 55,2%, 2-я степень – 33,3%, 3-я степень – 11,5%.

Нами проведен анализ анамнестических данных, клиническое обследование, включающее оценку физического развития, состояние здоровья и костной системы у детей обеих групп в периоде новорожденности. Физическое развитие оценивалось по таблице Г.М.Дементьевой «Параметры физического развития новорожденных детей» (1984).

У наблюдаемых детей исследован комплекс биохимических показателей: общий кальций и неорганический фосфор в крови; кальцийрегулирующие гормоны (паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ), 25-гидроксивитамин D (25-ОН витамин D); маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин) и костной резорбции (С-концевые телопептиды). Уровни кальция, фосфора и щелочной фосфатазы определяли по общепринятым методикам. Количественное определение в сыворотке крови кальцийрегулирующих гормонов, остеокальцина и С-концевых телопептидов проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что хроническая соматическая патология несколько чаще имела место у матерей детей основной группы (66,7 и 52,3%, $p > 0,05$). Матери этой группы в анам-

незе отмечали самопроизвольные выкидыши (14,6 и 4,5%, $p < 0,05$), инфекции, передающиеся половым путем (51,0 и 29,5%, $p < 0,02$). Течение беременности было осложненным у всех матерей детей основной группы (100,0 и 84,1%, $p < 0,01$). Фетоплацентарная недостаточность (14,4%), задержка внутриутробного развития плода по данным ультразвукового исследования (5,6%), перинатально-значимые инфекции и инфекции, передающиеся половым путем (47,9 и 27,3%, $p < 0,02$), дефицит массы тела ($p < 0,02$) в период беременности преобладали у женщин, родивших детей с пренатальной гипотрофией.

Дети обеих групп нередко рождались в состоянии асфиксии (29,2 и 20,5%, $p > 0,05$), но асфиксия средней и тяжелой степени (5,2%) зарегистрирована только у новорожденных с пренатальной гипотрофией. Течение неонатального периода было осложненным у большинства детей основной группы (96,9 и 68,2%, $p < 0,001$). Патологическая убыль массы тела также превалировала у этих детей (28,1 и 11,4%, $p < 0,02$). Новорожденные основной группы чаще имели перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза (70,8 и 27,3%, $p < 0,001$), проявления внутриутробной инфекции (47,9 и 27,3%, $p < 0,02$), неонатальные желтухи (41,7 и 29,5%, $p > 0,05$), кардиопатии (28,1 и 13,6%, $p < 0,05$). Выявлена повышенная частота полицитемического синдрома (31,3 и 20,5%, $p > 0,05$), гипогликемии (19,8 и 4,5%, $p < 0,01$), гипопроотеинемии (6,3%) у детей с пренатальной гипотрофией в раннем неонатальном периоде.

При изучении состояния костной системы были выявлены следующие особенности. При рождении открытый малый родничок имели 5,6% детей с пренатальной гипотрофией, расхождение швов черепа более 0,5 см – 12,5%.

У новорожденных детей с пренатальной гипотрофией содержание общего кальция в крови было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у детей группы сравнения (таблица). Минимальный уровень кальция зарегистрирован у детей со 2–3-й степенью гипотрофии ($p < 0,05$). При 1-й степени гипотрофии концентрация кальция была сопоставима со значениями в группе сравнения ($p > 0,05$). Гипокальциемия в раннем неонатальном периоде была диагностирована у каждого

Таблица. Концентрация кальция, фосфора, кальцийрегулирующих гормонов, остеокальцина и С-концевых телопептидов в сыворотке крови у новорожденных с пренатальной гипотрофией

Показатель	Основная группа В целом по группе n = 96	Основная группа Степень гипотрофии			Группа сравнения n = 44	p*
		I n = 53	II n = 32	III n = 11		
Кальций, ммоль/л	$2,33 \pm 0,036$	$2,47 \pm 0,056$	$2,32 \pm 0,06$ U = 28,5; $p < 0,05^*$	$2,28 \pm 0,16$ U = 20; $p < 0,05^*$	$2,494 \pm 0,06$	$< 0,05$
Фосфор, ммоль/л	$1,696 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,13$	$1,71 \pm 0,08$	$1,53 \pm 0,22$	$1,7 \pm 0,09$	$> 0,05$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$451,65 \pm 18,48$	$477,28 \pm 44,9$	$452,95 \pm 50,5$	$522,78 \pm 82,67$	$424,73 \pm 88,7$	$> 0,05$
Паратгормон, пг/мл	$26,26 \pm 3,6$	$20,96 \pm 4,19$	$24,99 \pm 10,2$	$26,75 \pm 12,6$	$23,25 \pm 3,42$	$> 0,05$
Кальцитонин, пг/мл	$6,88 \pm 1,08$	$6,05 \pm 1,21$ U = 2; $p < 0,05^*$	$6,6 \pm 1,17$	$7,92 \pm 3,19$	$10,24 \pm 1,72$ n = 8	U = 12 n = 8 $< 0,05$
25-ОН витамин D, нмоль/л	$39,41 \pm 5,1$	$60,02 \pm 15,04$ U = 10; $p < 0,05^*$	$35,22 \pm 4,6$ $p < 0,02^*$	$27,14 \pm 8,85$ $p < 0,02^*$	$106,31 \pm 13,58$ n = 8	$< 0,01$
Остеокальцин, нг/мл	$64,28 \pm 7,96$	$56,22 \pm 8,23$ U = 3; $p < 0,05^*$	$69,7 \pm 28,1$	$37,9 \pm 13,56$ U = 1; $p < 0,05^*$	$101,81 \pm 11,86$ n = 8	$< 0,05$
С-концевые телопептиды, нг/мл	$1,06 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,09$ U = 2; $p < 0,05^*$	$1,38 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,11$ U = 0; $p < 0,05^*$	$1,76 \pm 0,28$ n = 8	U = 2 n = 8 $< 0,05$

* все значения достоверности получены при сопоставлении показателей с группой сравнения

пятого ребенка основной группы. Она регистрировалась тем чаще, чем выше степень гипотрофии была у ребенка.

Концентрация фосфора и содержание щелочной фосфатазы в крови у новорожденных обеих групп было одинаковым ($p > 0,05$).

Уровень ПТГ был несколько выше у новорожденных основной группы ($p > 0,05$). Средняя концентрация этого гормона у детей основной группы имела тенденцию к росту с увеличением степени тяжести гипотрофии. Повышенное содержание ПТГ диагностировано у 11,5% новорожденных с пренатальной гипотрофией: у каждого пятого ребенка со 2-й степенью, у каждого четвертого – с 3-й степенью гипотрофии.

Средняя концентрация КТ была достоверно ниже у новорожденных с пренатальной гипотрофией ($p < 0,05$). Сниженное содержание этого гормона зарегистрировано у 9,4% детей этой группы, причем только у новорожденных с 3-й степенью гипотрофии.

Концентрация 25-ОН витамина D у новорожденных с пренатальной гипотрофией была ниже нормы и в 2,5 раза меньше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,01$). С увеличением степени тяжести гипотрофии выявлено снижение уровня 25-ОН витамина D ($p < 0,05$ между 1-й и 3-й степенью гипотрофии). Сниженное содержание 25-ОН витамина D диагностировано более чем у половины новорожденных основной группы: при 1-й степени гипотрофии у 33,3%, при 2-й и 3-й степени – у 66,7%.

В периоде новорожденности концентрация ОК у детей с пренатальной гипотрофией была практически в 2 раза ниже чем у детей, родившихся с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Минимальный уровень этого показателя зарегистрирован у детей с 3-й степенью гипотрофии ($p < 0,05$). Сниженное содержание ОК выявлено более чем у половины новорожденных группы наблюдения. С увеличением степени тяжести гипотрофии низкий уровень остеокальцина диагностировался чаще.

Содержание С-концевых телопептидов, так же как и остеокальцина, было ниже у новорожденных основной группы, чем у детей группы сравнения. При 3-й степени гипотрофии диагностированы наиболее низкие значения С-концевых телопептидов. Сниженное содержание С-концевых телопептидов имели 18,2% новорожденных с пренатальной гипотрофией, причем только при 3-й степени гипотрофии.

Таким образом, рождение детей с пренатальной гипотрофией было обусловлено осложненным течением беременности на фоне хронической соматической, генитальной патологии, отягощенного акушерского анамнеза. Среди патологических состояний у новорожденных с дефицитом массы тела преобладают перинатальное поражение ЦНС, инфекционные заболевания, обменные нарушения.

В результате проведенного исследования установлено, что для новорожденных с пренатальной гипотрофией характерны изменения в метаболизме кальция и костном обмене. Низкое содержание кальция и 25-ОН витамина D у этих детей обусловлено недостаточным поступлением микронутриентов антенатально вследствие плацентарной недостаточности [5]. Известно, что при дефиците витамина D уменьшается синтез кальцийсвязывающего белка в кишечнике, что усугубляет снижение кальция крови [8]. В ответ на гипокальциемию у новорожденных с пренатальной гипотрофией

2–3-й степени наблюдается гиперфункция паращитовидных желез, что проявляется повышенным уровнем ПТГ и нарушением минерализации костной ткани [9]. Высокий уровень ПТГ в организме, в свою очередь, оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов [10], продуцирующих остеокальцин (неколлагеновый кальцийсвязывающий белок – показатель формирования кости), и приводит к снижению содержания последнего в крови у детей с пренатальной гипотрофией 2–3-й степени. В наибольшей степени эти особенности выражены у новорожденных с тяжелой гипотрофией. Кроме того, в условиях дефицита 25-ОН витамина D снижение активности остеобластов сопровождается повышением кальцийсвязывающих свойств недокарбокислированного остеокальцина [11]. Снижение активности остеобластов у детей с пренатальной гипотрофией, особенно тяжелой степени, может быть обусловлено также белково-витаминной недостаточностью. Сниженное содержание кальцитонина у детей с тяжелой пренатальной гипотрофией усугубляет минерализацию костной ткани. По данным литературы, у детей низкий уровень ОК и КТ свидетельствует о «вялом ремоделировании» и сопровождается значимым уменьшением плотности костной ткани [12].

У детей с пренатальной гипотрофией, особенно 3-й степени, наряду с низким уровнем остеокальцина, отмечается существенное снижение С-концевых телопептидов (маркер костной резорбции), что в целом свидетельствует о снижении темпов костного ремоделирования [13]. Низкая костная резорбция обусловлена нарушением созревания, дифференцировки и активности остеокластов, чему способствует дефицит 25-ОН витамина D, недостаточная стимуляция хемотаксиса предшественников остеокластов при низком синтезе остеокальцина [14, 15].

Таким образом, выявленные нарушения минерального обмена и костного ремоделирования у новорожденных с пренатальной гипотрофией являются одним из факторов риска снижения минеральной костной плотности и требуют разработки методов адекватной терапевтической коррекции препаратами кальция и витамина D.

Выводы

1. У новорожденных детей с пренатальной гипотрофией преобладают перинатальное поражение ЦНС, инфекционные заболевания, обменные нарушения. Клинические проявления нарушения костеобразования выявлены у 12,5% детей.

2. У каждого пятого ребенка с пренатальной гипотрофией в раннем неонатальном периоде диагностирована гипокальциемия, сопровождающаяся повышением уровня ПТГ и снижением концентрации кальцитонина, степень выраженности сдвигов которых коррелирует с тяжестью гипотрофии.

3. Содержание 25-ОН витамина D ниже нормы диагностировано более чем у половины новорожденных с пренатальной гипотрофией (при 1-й степени гипотрофии у 33,3%, при 2-й и 3-й степени – у 66,7%).

4. Метаболизм костной ткани у новорожденных с пренатальной гипотрофией характеризуется вялыми темпами ремоделирования, что подтверждается более низким уровнем остеокальцина и С-концевых телопептидов, особенно при тяжелой гипотрофии.

Литература

1. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и развитие кости. Российский педиатрический журнал 2002; 2: 34–6.
2. Namgung R., Tsang R.C. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. Clin Chim Acta. 2003; 1: 100–11.
3. Демин В.Ф. Лекции по педиатрии. М., 2001; 39–53.
4. Романюк Ф.П. Рахит. СПб., 2002; 64.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей. Проблемы и решения: руководство для врачей. М., 2005; 70.
6. Щеплягина Л.А. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. М., 2005; 40.
7. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии 1998; 1: 19–22.
8. Ringe J.D. Vitamin D deficiency and osteopathies. Osteoporosis Int. 1998; 2(8): 35–9.
9. McKane W.R., Khosla S., Egan K.S. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. J Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 1699–703.
10. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: БИНОМ, 2000; 558.
11. Seibel M.J. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspect. Osteoporosis Int. 2000; 11 (suppl. 6): 18–29.
12. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода и новорожденного при осложненной гестозом беременности. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2004; 1: 10–5.
13. Chen J.Y., Ling U.P., Chiang W.L., Liu C.B., Chanlai S.P. Total body bone mineral content in small-for-gestational -age, appropriate-for-gestational -age, large-for-gestational -age term infants and appropriate-for-gestational -age preterm infants. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1995; 109–14.
14. Teitelbaum S.L. Bone resorption by osteoclasts. Science. 2000; 289: 1504–8.
15. Chambers T.J. Regulation of the differentiation and function of osteoclasts. J Pathol. 2000; 1(192): 4–13.

Информация о соавторах:

Королева Дарья Николаевна, врач гематологического отделения Республиканской детской клинической больницы
Адрес: 426009, Ижевск, ул. Ленина, 79
Телефон: (3412) 68-3942

Петрова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Ижевской государственной медицинской академии
Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281
Телефон: (3412) 68-2146

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Маркеры тяжелых бактериальных инфекций у детей в возрасте до 3 месяцев с лихорадкой неустановленной этиологии

В соответствии с результатами исследования, опубликованного в январском номере журнала Archives of Disease in Childhood, определение уровня прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ), наряду с традиционно проводимыми лабораторными анализами, может помочь в выборе тактики лечения детей в возрасте до 3 месяцев, поступивших в отделения неотложной помощи с лихорадкой неустановленной этиологии.

Целью проведенного ретроспективного исследования было оценить потенциальные маркеры серьезных бактериальных инфекций у детей в возрасте до 3 мес с лихорадкой неясной этиологии. В ходе исследования оценивались данные детей, поступивших в отделения неотложной помощи с января 2004 г. по декабрь 2006 г. с фебрилитетом и не имевших на момент поступления установленный очаг инфекции.

Для выявления прогностически наиболее ценного маркера серьезного инфекционного заболевания в ходе исследования оценивались клинические данные, уровень прокальцитонина и СРБ и количество лейкоцитов.

Среди 347 участников исследования у 23,63% были диагностированы серьезные бактериальные инфекции. Средний уровень прокальцитонина, СРБ и среднее количество лейкоцитов и нейтрофилов были статистически достоверно более высокими у пациентов с тяжелыми инфекциями, в отличие от других изучаемых в ходе исследования показателей.

Уровень прокальцитонина и СРБ отличались большей прогностической ценностью по сравнению с количеством лейкоцитов в отношении развития тяжелой бактериальной инфекции: так, площадь под характеристической кривой составила 0,77 для прокальцитонина (95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,81), 0,79 для СРБ (95% ДИ 0,75–0,84), и 0,67 для количества лейкоцитов (95% ДИ 0,63–0,73). У 15 детей с сепсисом, бактериемией, бактериальным менингитом и другими инвазивными формами бактериальных инфекций диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина была выше, чем определение уровня СРБ (площадь под характеристической кривой 0,84; 95% ДИ 0,79–0,88 в сравнении с 0,68; 95% ДИ 0,63–0,73, соответственно). Среди детей, у которых продолжительность лихорадки не превышала 12 часов, различия между уровнями прокальцитонина, СРБ и количеством лейкоцитов в группе тяжелых бактериальных инфекций по сравнению с группой нетяжелых бактериальных инфекций были статистически значимыми, с большей прогностической ценностью определения прокальцитонина, чем СРБ.

Таким образом, уровень прокальцитонина, С-реактивного белка и количество лейкоцитов являются значимыми маркерами серьезных бактериальных инфекций у детей возрасте до 3 мес с лихорадкой, причем диагностическая ценность определения прокальцитонина выше, чем СРБ в случае инвазивных форм бактериальных инфекций и при меньшей длительности лихорадочного синдрома.

Olaciregui I., Hernandez U., Muñoz J.A., Emparanza J.I., Landa J.J.

Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. Arch Dis Child. 2009; 94(7): 501–5. Epub 2009 Jan 21. <http://www.antibiotic.ru/>