

УДК 616-001.8-053.32-07:616.71

А.С. Гаджиева, С.Ш. Гасанов

Ранняя диагностика остеопении у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию, и факторы риска ее развития

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К. Фараджовой, г. Баку, Азербайджан

Цель: ранняя диагностика остеопении у преждевременно родившихся детей, перенесших асфиксию, и выявление факторов риска ее развития.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 68 преждевременно родившихся детей, перенесшие асфиксию, и 20 детей, родившихся в срок от нормальной беременности и родов (группа контроля). Тяжесть состояния детей оценивалась по шкале NEOMOD. Исследования проводились на 5–7 и 24–28 день жизни ребенка. В первую вошли 37 детей гестационного возраста 28–33 недель, во вторую – 31 ребенок гестационного возраста 34–37 недель. Исследовались концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови на 5–7 и 24–28 днях жизни методом иммуноферментного анализа. Уровни общего кальция, фосфора в плазме крови и в моче исследовались на второй неделе (через 14 дней) биохимическим методом.

Результаты. Установлено, что с одной стороны ПТГ, увеличивая содержание в крови кальция и фосфора, приводит к реабсорбции костной ткани, а с другой – уменьшает уровень ОК, участвующего в синтезе остеобластов. У всех недоношенных детей с повреждениями центральной нервной системы наблюдалось повышение уровня кальцитонина на фоне гипокальцемии и гипофосфатемии до конца неонатального периода.

Выводы. Учитывая низкий уровень ОК и высокий уровень ЩФ до конца неонатального периода, их можно считать ранними диагностическими маркерами развития остеопении.

Ключевые слова: преждевременно родившиеся дети, центральная нервная система, перинатальная асфиксия, остеопения.

Введение

На современном этапе во всем мире эпидемиология остеопении является одной из малоизученных областей. Это, с одной стороны, связано с трудностями диагностики остеопении у новорожденных, с другой стороны, малой изученностью данной сферы у новорожденных и отсутствием специальной программы в этом аспекте. До последнего времени остеопения воспринималась только как потеря костной ткани, поэтому ее считали болезнью только пожилых [1]. Но на современном этапе остеопения наблюдается в любом возрасте и остается одной из важных проблем педиатрии [2]. Несмотря на то, что состояние обмена кальция и фосфора находится под постоянным контролем неонатологов, тяжелые последствия их нарушения остаются без внимания.

Известно, что у детей, рожденных от физиологической беременности, снижение уровня общего и ионизированного кальция в первые дни способствует повышению уровня паратгормона и одновременно уровня кальцитонина. К концу первой недели в результате улучшения всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках, уровень кальция в крови достигает нормы [3].

Воздействие неблагоприятных факторов на плод в антенатальном периоде способствует более глубокому нарушению этого обмена в постнатальном периоде. Неблагоприятные факторы способствуют хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии, что приводит не только к повреждению центральной нервной системы (ЦНС), но и почек, кишечника, транзиторной ишемии печени, метаболическим нарушениям – нарушению кальцево-фосфорного обмена [4].

Костная ткань способна постоянно обновляться в соответствии с потребностями организма новорожденного. Развивающаяся костная ткань, с одной стороны, нуждается в большом количестве пластического материала, а с другой – сама является источником кальция, фосфора и магния. Поскольку костная ткань обладает свойством

быстро развиваться и постоянно обновляться, то под воздействием неблагоприятных факторов она наиболее подвержена повреждениям [5]. В раннем неонатальном периоде гестационная незрелость, гипоксия, ацидоз, незрелость обменных процессов и их нейроэндокринное регулирование, в основном, наблюдаются у преждевременно родившихся детей. Дефицит костной массы и минимальное депо кальция, фосфора у преждевременно родившихся детей – постоянно наблюдаемое метаболическое нарушение. Как правило, чем больше гестационный возраст, тем больше всех ингредиентов накапливается в организме плода. В отличие от правила накопления, до 33–34 гестационной недели в организме плода бывает очень мало кальция, фосфора. У преждевременно родившихся детей в развитии остеопении значительную роль играют два неудовлетворительных фактора – малое накопление этих элементов в организме к моменту родов и низкий уровень процесса всасывания в кишечнике [6].

Своеобразные особенности костной системы у новорожденных – большая масса хрящевой ткани и сосудистой сети, ретикулярное строение костей, в том числе интенсивное развитие, идущее с ремоделированием, – увеличивают ее чувствительность к неблагоприятным факторам и гипоксии [7].

Имеются единичные исследовательские работы по патологиям костной системы у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию. Все это привлекает внимание к ранней диагностике остеопении, встречающейся у преждевременно родившихся детей. Следует отметить, что нормальная концентрация кальция и фосфора в плазме крови не исключает наличия остеопении, активность щелочной фосфатазы и изменения на рентгенограмме больше воспринимаются как поздняя манифестация [8].

На современном этапе, несмотря на ускоренное развитие технологии, для ранней диагностики остеопении у новорожденных требуется использование более точных методов обследования. С этой целью целесообразно опре-

деление в плазме крови и моче паратгормона, кальцитонина, щелочной фосфатазы, остеокальцина, кальция и фосфора, участвующих в метаболизме костной ткани. Данное исследование посвящено ранней диагностике остеопении, развивающейся у детей, и установлению факторов риска [9].

Целью исследования была ранняя диагностика остеопении у преждевременно родившихся детей, перенесших асфиксию, и установление факторов риска развития.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 68 преждевременно родившихся детей, перенесших асфиксию, которые поступили в раннем неонатальном периоде в отделение реанимации и интенсивной терапии. Контрольную группу составили 20 детей, родившихся в срок от нормальной беременности и родов.

Тяжесть состояния обследуемых детей в раннем неонатальном возрасте оценивалась по шкале NEOMOD. Эта шкала предложена для определения степени тяжести состояния новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Шкала может быть использована для определения степени тяжести состояния новорожденных независимо от инвазивности терапии, проводимой у новорожденных разного гестационного возраста.

В зависимости от оценки по шкале NEOMOD, новорожденные были разделены на две группы: в первую группу вошли 38 детей, оцененных максимальным баллом (5 и более баллов) в раннем неонатальном периоде, во вторую группу — 30 детей с оценкой 4 балла и ниже.

У всех детей собран анамнез, проведено клиническое обследование, исследование костной системы, нейросонографическое и биохимическое исследования. Обследования проводились на 5–7 и 24–28 день жизни ребенка. Гестационный возраст детей составил 28–37 недель, а вес — 900,0–2500,0 г.

В зависимости от гестационного возраста дети были разделены на две группы. В I группу было включено 37 детей гестационного возраста 28–33 недель, во II группу

— 31 ребенок гестационного возраста 34–37 недель. По частоте заболеваемости существенных различий между группами не отмечалось. Наряду с гестационной незрелостью ЦНС у детей обеих групп наблюдались повреждения различного происхождения, конъюгационная желтуха, гемолитическая желтуха, некротический энтероколит и другие сопутствующие заболевания. Дети I группы первоначально получали соответствующую помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии. Искусственная вентиляция легких у них длилась дольше, чем у детей II группы — 10 (5–14) и 6 (2–9) дней соответственно ($p < 0,01$). У детей I группы была значительно больше продолжительность инотропной терапии (депамин), чем у детей II группы, — 6 (3–10) и 3 (2–7) дней соответственно ($p < 0,01$). Полное парентеральное питание у новорожденных I группы продолжалось 14 (2–17) дней, у новорожденных II группы — 10 (5–14) дней ($p < 0,01$). Переход к энтеральному питанию у новорожденных I группы составил 20 (12–15) дней, у новорожденных II группы — 12 (8–16) дней ($p < 0,01$). Прирост массы тела на конец неонатального периода (27–28 день) у новорожденных I группы составил 210 г (120–280), у новорожденных II группы — 300 г (220–420) ($p < 0,01$).

Иммуноферментный анализ на твердой фазе (enzyme-linked immunosorbent assay — ELBA) концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови на 5–7 и 24–28 днях жизни ребенка проводился с использованием специального комплекта реагентов. У всех обследованных новорожденных уровень общего кальция, фосфора в плазме крови и в моче был исследован на второй неделе (через 14 дней) биохимическим методом. В ходе статистической обработки результатов параметрические и непараметрические показатели были дифференцированы посредством t -теста Стьюдента и теста Манна—Уитни. При разнице между результатами, равной $p < 0,05$, достоверным был принят статический результат. Методом Спирмана был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между показателями.

Таблица 1

Концентрация Са и Р в плазме и моче преждевременно родившихся детей (M±m)

Показатель, ммоль/л	День наблюдения	Группа			
		I	II	Контрольная группа	
Са	В плазме	5–7	1,56±0,05*	1,74±0,04	2,21±0,56
		21–28	1,76±0,01	2,11±0,02	2,55±0,15
Р	В плазме	5–7	0,89±0,05*	0,96±0,12	1,65±0,06
		21–28	1,53±0,08*	1,97±0,12	2,33±0,10
Са	В моче	5–7	0,86±0,04	0,98±0,05	1,20±0,05
		21–28	0,91±0,05	1,01±0,56	1,31±0,06
Р	В моче	5–7	0,41±0,02*	0,77±0,04	1,10±0,05
		21–28	0,45±0,03*	0,81±0,05	1,22±0,04

Таблица 2

Динамика диагностических показателей остеопении у преждевременно родившихся детей (M±m)

Показатель	Группа	День жизни	
		5–7	21–28
ПТГ пг/мл	I группа	1618±20,0*	69,9±4,80*
	II группа	158,3±18,8*	42,5±3,40
	Контрольная группа	35,4±1,60	36,3±1,80
КТ пг/мл	I группа	2,1±0,21	3,2±0,24*
	II группа	3,4±0,28	4,5±0,31
	Контрольная группа	4,5±0,36	5,2±0,38
ОК нг/мл	I группа	42,8±3,1*	44,5±2,8*
	II группа	46,4±2,9	50,2±2,8
	Контрольная группа	51,6±2,4	54,0±2,6
QF нг/мл	I группа	154,0±4,1*	124,0±3,4*
	II группа	121±3,4*	90,4±3,4
	Контрольная группа	78,4±3,2	80,2±3,0

Примечание: * достоверность различий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что матери всех обследованных детей страдают хроническими соматическими болезнями (62,5% и 41,8%), у них отмечались в анамнезе спонтанные выкидыши (11,5% и 7,4%), внутриутробные инфекции (67,9% и 45,3%), патологическое течение беременности. У матерей детей обеих групп был диагностирован одинаковый уровень плацентарной недостаточности (15,2%), задержки внутриутробного развития плода (4,3%). Неонатальный период у всех новорожденных проходил с осложнениями. В большинстве случаев дети обеих групп родились в асфиксии (29,2% и 20,5%). Наблюдалось перинатальное гипоксическое поражение ЦНС (70,8% и 55,2%), внутриутробная инфекция (45,2% и 28,3%), неонатальная желтуха (41,7% и 32,5%), 12 (31,5%) преждевременно родившихся детей I группы и 5 (16,7%) детей II группы в течение двух недель находились на парентеральном питании. Нарушение функции почек (13,2% и 6,7% соответственно) наблюдалось в обеих группах.

При изучении состояния костной системы был установлен ряд особенностей. Открытый малый родничок, расхождение сагитального шва более 0,5 см, краниотабес чаще наблюдались у новорожденных I группы.

Результаты исследования диагностических маркеров остеопении у преждевременно родившихся детей в динамике наблюдения представлены в табл. 1–2. Из таблиц видно, что в динамике неонатального периода у недоношенных детей, перенесших перинатальную асфиксию, уровень маркеров остеопении по сравнению с контрольной группой новорожденных разнохарактерный и подвержен различным изменениям.

В результате проведенных исследований установлено, что у новорожденных обеих групп наблюдения общий уровень кальция значительно отличался от показателей в контрольной группе. Самый низкий уровень кальция ($1,76 \pm 0,06$ ммоль/л) в неонатальном периоде наблюдался у морфофункционально незрелых детей, входящих в I группу (табл. 1).

Несмотря на проведенные лечебные мероприятия, у недоношенных детей обеих групп общий уровень кальция оставался низким в сравнении с контрольной группой до конца неонатального периода.

Фосфор, являющийся основным материалом в формировании костной ткани, подвержен разным изменениям (табл. 1). Уровень фосфора в сыворотке крови у детей обеих групп на 5–7 день жизни в сравнении с новорожденными из контрольной группы был на низком уровне ($0,89 \pm 0,05$, $0,96 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно) и оставался низким до конца неонатального периода ($1,53 \pm 0,08$; $1,97 \pm 0,12$ ммоль/л).

Таким образом, гипокальциемия в плазме сопровождается гипофосфатемией. Но отмеченная достаточная кальциурия сопровождается относительным дефицитом фосфора, что, скорее всего, связано с низкой фильтрационной и реабсорбционной функцией почек недоношенных детей, гестационный возраст которых меньше 33 недель, тяжелым состоянием детей в связи с высотой прохода почки для фосфора, необеспеченностью необходимыми питательными веществами, низким уровнем абсорбции в кишечнике и усложнением регуляции данного обмена.

Нарушение обмена кальция и фосфора, играющих основную роль в формировании костной ткани — остеогенеза, привело к серьезным изменениям гормонов, регулирующих данный обмен. Низкий уровень данных микроэлементов в плазме до конца неонатального периода был зависим от концентрации ПТГ. У всех недоношенных

детей обнаружена высокая концентрация ПТГ. Следует учесть, что, с одной стороны ПТГ, увеличивая в крови кальций и фосфор, приводит к реабсорбции костной ткани, а с другой — уменьшает уровень остеокальцина, участвующего в синтезе остеобластов. У недоношенных детей обеих групп для уменьшения резорбции костной ткани уровень кальцитонина, участвующего в процессе остеосинтеза, остается высоким до конца неонатального периода. Высокий уровень данного показателя у детей с экстремально низкой массой тела был связан с ремоделированием костной ткани.

Остеокальцин (ОК), в качестве маркера формирования костной ткани, был значительно низким у недоношенных детей, принадлежавших к обеим группам и явно ($p < 0,01$) отличался от контрольной группы. При определении количества ОК установлен высокий его уровень у доношенных и низкий — у недоношенных детей, гестационный возраст которых меньше 32 недель, что связано с внутриутробными причинами и морфофункциональной незрелостью. Следует отметить, что наличие концентрации ОК в сыворотке крови менее 42 ng/ml является прогностически неудовлетворительным и свидетельствует о дальнейшем развитии и формировании его костной системы ребенка.

Клинические исследования показали, что происходящие изменения в костной системе — малый родничок и оставшийся открытым сагитальный шов, гибкие края большого родничка — больше отмечались у детей с низкой концентрацией ОК. Таким образом, изменения маркеров остеогенеза зависят от структурных изменений в данной ткани. Показатели щелочной фосфатазы, изучаемые в качестве маркера травматических и диспластических изменений в костной ткани, были высокими до конца неонатального периода у недоношенных детей I и II групп и значительно отличались от уровня у доношенных детей контрольной группы. Самый высокий уровень наблюдался у детей с экстремально низкой массой тела. Все это свидетельствует о подверженности костной ткани детей из данной группы более серьезным изменениям и низкому уровню процессов восстановления по причине нехватки кальция, фосфора.

В результате клинических наблюдений у недоношенных детей выявлены более частые дисплазии тазобедренного сустава, открытый малый родничок и сагитальный шов, различные переломы, краниотабес, кефалогематома и другая патология со стороны костной ткани.

Было установлено, что изменения в костной системе — малый родничок и оставшийся открытым сагитальный шов, гибкие края большого родничка — чаще наблюдались у детей с низкой концентрацией ОК. Наряду с этим была отмечена связь между окружностью головы ($r = -0,65$; $p < 0,01$) и окружностью грудной клетки ($r = -0,62$; $p < 0,05$). Одновременно была установлена корреляционная связь между концентрацией в сыворотке крови щелочной фосфатазы и ростом ребенка при рождении ($r = -0,48$; $p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении интенсивности процесса остеогенеза у недоношенных детей. Наряду с этим следует учесть, что ПТГ разнонаправленно действует на костное ремоделирование, увеличение резорбции костной ткани обеспечивает наибольшее поступление кальция в кровь.

В результате катамnestических исследований (до 6 мес.) были установлены факторы риска развития остеопении: масса тела ребенка ниже 1500 г, парентеральное питание в течение двух недель и больше, наличие гипофосфатемии, гипокальциемии до конца неонатального периода, умень-

шение уровня ОК, увеличение ЩФ до конца неонатального периода.

Таким образом, в результате исследования установлено, что у недоношенных детей наблюдается значительное нарушение обмена кальция и фосфора. Из клинических наблюдений стало известно, что повышение резорбции костной ткани и ослабление ее ремоделирования связаны с сопутствующими заболеваниями, развивающимися на фоне морфофункциональной незрелости у недоношенных детей. Длительное тяжелое состояние детей, парентеральное питание, низкий уровень процесса абсорбции из кишечника, низкий уровень функции фильтрации и реабсорбции почек, недостаточное получение необходимых питательных веществ из внешней среды приводят к развитию остеопении.

Выводы

1. У всех недоношенных детей с повреждением ЦНС наблюдается повышение уровня кальцитонина на фоне гипокальцемии и гипофосфотемии до конца неонатального периода.

2. Учитывая низкий уровень ОК и высокий уровень ЩФ до конца неонатального периода, их можно считать ранними диагностическими маркерами развития остеопении.

3. Процессы развития костной системы у недоношенных детей проходят быстрее, чем у доношенных детей. Поэтому высокий относительно остеосинтеза уровень резорбции костей у недоношенных детей, гестационный возраст которых меньше 33 недель, приводит к развитию остеопении и считается фактором риска ее развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина, М. И. Баканов // Рос. педиатр. журн. — 2002. — № 3. — С. 7—12.
2. Крутикова Н. Ю. Особенности костного метаболизма новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Крутикова. — Смоленск, 2005. — 24 с.
3. Лебедева Е. А. Состояние костного метаболизма и минерального обмена в зависимости от факторов риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Лебедева. — М., 2008. — 26 с.
4. Софронова Л. Н. Остеопения недоношенных. Истоки здоровья и болезней недоношенных детей : метод. пособ. / Л. Н. Софронова. — 2010. 34 с.
5. Крохина К. Н. Особенности формирования костной ткани у новорожденных детей / К. Н. Крохина, И. Е. Смирнов, И. А. Беляева // Рос. педиатр. журн. — 2010. — № 5. — С. 36—41.
6. Крутикова Н. Ю. Особенности костного метаболизма новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Крутикова. — Смоленск, 2005. — 24 с.
7. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция : пособ. для врачей / Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. [и др.]. — М., 2005.
8. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic / Bowden S. A., Robinson R. F., Carr R. [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121, N. 6. — P. 1585—1590.
9. Harrison C. M. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice / C. M. Harrison, K. Johnson, E. McKechnie // Acta Paediatr. — 2008. — Vol. 97 (4). — P. 407—13.

Рання діагностика остеопенії у новонароджених, що перенесли перинатальну асфіксію, та фактори ризику її розвитку

А.С. Гаджієва, С.Ш. Гасанов

Науково-дослідний інститут педіатрії ім. К. Фараджової, м. Баку, Азербайджан

Мета: рання діагностика остеопенії у передчасно народжених дітей, що перенесли асфіксію, і виявлення факторів ризику її розвитку.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходились 68 передчасно народжених дітей, що перенесли асфіксію, та 20 дітей, народжених у термін від нормальної вагітності і пологів (група контролю). Важкість стану дітей оцінювалася за шкалою NEOMOD. Обстеження проводились на 5–7 і 24–28 день життя дитини. У першу групу ввійшли 37 дітей гестаційного віку 28–33 тижнів, у другу — 31 дитина гестаційного віку 34–37 тижнів. Досліджувались концентрації паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцитоніну (КТ), остеокальцину (ОК), лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові на 5–7 і 24–28 днів життя методом імуноферментного аналізу. Рівні загального кальцію, фосфору у плазмі крові та у сечі досліджувалися на другому тижні (через 14 днів) біохімічним методом.

Результати. Встановлено, що, з одного боку, ПТГ, збільшуючи вміст у крові кальцію і фосфору, призводить до реабсорбції кісткової тканини, а з іншого — зменшує рівень ОК, що бере участь у синтезі остеобластів. У всіх недоношених дітей з пошкодженням центральної нервової системи спостерігалось підвищення рівня кальцитоніну на тлі гіпокальцемії і гипофосфотемії до кінця неонатального періоду.

Висновки. Враховуючи низький рівень ОК і високий рівень ЛФ до кінця неонатального періоду, їх можна вважати ранніми діагностичними маркерами розвитку остеопенії.

Ключові слова: передчасно народжені діти, центральна нервова система, перинатальна асфіксія, остеопенія.

Early diagnosis of osteopenia in newborns having perinatal asphyxia and risk factors of its growth

A.S. Hajiyeva, S. Sh. Hasanov

Scientific-Research Pediatrics Institute named after K. Farajova, g. Baku, Azerbaijan

The purpose of the research is to determine an early diagnosis of osteopenia in children born prematurely having perinatal asphyxia and risk factors of its growth.

Material and methods of research: 68 children born prematurely and having perinatal asphyxia were belonged to the research. 20 children born in time were belonged to the control group. Seriousness of the children's condition was determined in early neonatal period according to NEOMOD scale.

Examinations were conducted in the 5th–7th and 24th–28th days of the child life. Gestational age of the children fluctuated between 28–37 weeks. Children are divided into 2 groups depending on their gestational ages. 37 children having gestational age between 28–33 weeks were belonged to the 1st group and 31 children having gestational age between 34–37 weeks were belonged to the 2nd group.

Concentration of parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT), osteocalcin (OC), alkaline phosphatase (AP) in blood serum was conducted in 5th–7th and 24th–28th days of the child life by using of solid-phase immunofluorescence analysis.

Results of the research: It was determined that, PTH, increase of the level of calcitonin and hypercalcemia, hypophosphatemia was observed in all children, who born prematurely and have CNS lesion until the end of neonatal period. Low level of osteocalcin and high level of AP may be considered as risk factor of the growth of osteopenia.

Key words: Child born prematurely, CNS, perinatal asphyxiation, osteopenia.

Сведения об авторах:

Гаджієва Аделя Сабир кызы, (Gadjiyeva Adela Sabir kizi) - к.мед.н., старший научный сотрудник НИИ педиатрии им. Фараджовой, г. Баку; e-mail: doktor-Hajiyeva@box.az

Гасанов Сафикан Шамиль оглы (Gasvanov Safikhon Shamil) - д.мед.н., проф., завкафедры неонатологии Азербайджанского медицинского университета; e-mail: Sefikan-Hesenov@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 18.06.2014 г.