

О.И. Стенина, А.К. Углицких, С.С. Паунова, С.С. Чакветадзе, И.Е. Колтунов

ПОКАЗАТЕЛИ ВИТАМИН D-ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 2 ЛЕТ ЖИЗНИ С ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИМИ СУДОРОГАМИ И РАХИТОМ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России, Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

Изучение патогенеза и разработка терапевтических подходов к лечению метаболических судорог у детей носит комплексный характер, и многие стороны этой проблемы требуют дальнейших исследований. До настоящего времени недостаточно изучены врожденные и транзиторные нарушения витамин D-эндокринной системы регуляции фосфорно-кальциевого и магниевого обменов, приводящие к развитию гипокальциемических судорог (ГКС). Задачей нашего исследования было выявление нарушений в системе регуляции кальциевого гомеостаза при ГКС у детей первых 2 лет жизни.

Нами обследованы 198 детей в возрасте от 1 до 24 месяцев (мальчиков – 131, девочек – 67). Из них 183 пациента вошли в 2 основные группы: 118 с ГКС и 25 с фебрильными судорогами (ФС) на фоне гипокальциемии. Группу сравнения составили 40 больных рахитом, которые были разделены на 2 подгруппы: больные рахитом с нормокальциемией (16) и больные рахитом с гипокальциемией, но без симптомов явной и

скрытой тетании в период обследования и без судорог в анамнезе (24). Специфическая сезонная профилактика рахита витамином D ранее проводилась 18 больным группы сравнения: 9 из подгруппы с нормокальциемическим рахитом и 8 из подгруппы с гипокальциемическим рахитом. Лечение рахита в группе сравнения до начала наблюдения не проводилось. В контрольную группу были включены 15 здоровых детей в возрасте от 1 до 24 месяцев (мальчиков – 7, девочек – 8). Дети контрольной группы обследовались преимущественно в УФО-дефицитный период года – с ноября по апрель. Специфическая профилактика рахита до начала нашего наблюдения проводилась 10 детям группы контроля. Каждому больному и всем детям контрольной группы проводились клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования сыворотки крови (содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, холестерина, глюкозы, К, Na, Ca общего (Ca), Ca ионизированного (Ca⁺⁺), P неорганического (P), Mg

общего (Mg), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и др.), осуществлявшиеся по стандартным методикам. Исследовали пробы мочи по Сулковичу или определяли концентрацию Ca в моче. Всем детям проводили функциональные (ЭКГ, КОС), визуализирующие исследования (рентгенография костей, НСГ, УЗИ тимуса, почек и мочевыводящих путей). Всем проводили радиоиммунологическое определение в крови основных регуляторов кальциевого гомеостаза: паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреокальцитонина (ТКТ), 25-гидроксиолекальциферола ($25(\text{OH})\text{D}_3$). ПТГ определяли в плазме крови, ТКТ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ – в сыворотке крови. Использовали стандартные наборы реактивов для прямого радиоиммунологического определения: hPTH-C-K и RIA-mat Calcitonin II (Германия), Vitamin D_3 -scriming kit (Германия). Больные были осмотрены неврологом, эндокринологом. Показания к исследованию ликвора, компьютерной томографии головного мозга, электроэнцефалографии, другим параклиническим исследованиям, консультациям генетика, психоневролога определялись индивидуально.

Результаты наших исследований свидетельствовали о том, что у детей с ГКС и ФС на фоне гипокальциемии уровни Ca и Ca^{++} были ниже судорожных порогов, описанных в литературе (Ca – 1,9 ммоль/л, Ca^{++} – 0,9 ммоль/л). Одновременно наблюдалась тенденция к повышению концентрации P по сравнению со здоровыми детьми и пациентами с нормокальциемическим рахитом. При этом соотношение Ca^{++}/P снижалось до $0,33 \pm 0,01$ при ГКС и до $0,41 \pm 0,02$ при ФС на фоне гипокальциемии по сравнению с группой здоровых детей ($0,81 \pm 0,03$). У больных с нормокальциемическим рахитом соотношение Ca^{++}/P , наоборот, увеличивалось до $1,02 \pm 0,03$.

У 124 из 143 больных с судорогами и у всех больных рахитом гиповитаминоз D был подтвержден достоверным снижением концентраций метаболита $25(\text{OH})\text{D}_3$ по сравнению с группой здоровых детей ($32,4 \pm 0,65$ нг/мл). Гиповитаминоз D в группах с судорогами был более выражен, чем у больных с нормокальциемическим рахитом: $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови при ГКС – $9,2 \pm 0,2$ нг/мл, при ФС на фоне гипокальциемии – $16,0 \pm 0,5$ нг/мл, при нормокальциемическом рахите – $19,6 \pm 0,09$ нг/мл. Все указанные изменения носили достоверный характер ($p < 0,05$). Уровни ПТГ по сравнению со здоровыми детьми ($0,41 \pm 0,01$ нг/мл) были достоверно повышены при ФС на фоне гипокальциемии ($0,99 \pm 0,10$ нг/мл) и при нормокальциемическом рахите ($1,95 \pm 0,12$ нг/мл), тогда как при ГКС его повышение ($0,5 \pm 0,06$ нг/мл) носило недостоверный характер ($p > 0,05$). Выявленные различия концентраций ПТГ, Ca, Ca^{++} , P в сыворотке крови, соотношений Ca^{++}/P отражали хороший адаптивный ответ парацитовидных желез на гиповитаминоз D у детей с нормокальциемическим рахитом, низкий адаптивный ответ парацитовидных желез или транзиторный гипопаратиреоз при гиповитаминозе D у больных с ГКС и ФС на фоне гипокальциемии. Возможна также манифестация судорожным синдромом врожденного гипопаратиреоза при развитии гиповитаминоза D. Кроме того, были выявлены 2 случая псевдогипопарати-

реоза у больных с ГКС. Результаты исследования показали, что при ФС на фоне гипокальциемии гиповитаминоз D был более выраженным, чем при нормокальциемическом рахите, а адаптивный ответ парацитовидных желез менее выраженным. При ГКС концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ была еще ниже, чем при ФС и еще слабее была адаптивная реакция со стороны парацитовидных желез.

Средние концентрации ТКТ у больных с судорогами и у больных с нормокальциемическим рахитом были ниже, чем у здоровых детей. Но достоверное снижение ТКТ зарегистрировано лишь в группе ГКС – $31,0 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Гипокальциемия у большинства наблюдавшихся нами пациентов с судорогами (96 из 143) сопровождалась гипомагниемией и у всех – достоверными увеличениями интервала Q–T на ЭКГ ($p < 0,01$).

Сопоставление концентраций электролитов и показателей витамин D-эндокринной системы регуляции фосфорно-кальциевого и магниевого обменов выявило, что изменения указанных показателей при различных видах судорог (генерализованные тонические, клонические и тонико-клонические, парциальные фокальные и полиморфные) носили недостоверный характер ($p > 0,05$). Учитывая недостаточную объективность клинической диагностики синдрома гипопаратиреоза и сложность прогнозирования развития ГКС у детей первых 2 лет жизни, страдающих рахитом, нами проведена сравнительная оценка электролитных нарушений и состояния кальций-регулирующей системы у здоровых детей, детей с гипокальциемическим рахитом, нормокальциемическим рахитом и пациентов с ГКС.

Диагностика тяжести паратиреоидной недостаточности основывалась на результатах определения концентраций ПТГ, $25(\text{OH})\text{D}_3$, Ca^{++} , P, Mg и соотношения Ca^{++}/P . Достоверная сильная обратная корреляционная связь концентрации ПТГ и соотношения Ca^{++}/P ($+0,61$; $p < 0,001$) позволяет считать этот показатель маркером эффективности функционирования парацитовидных желез. Результаты исследований отражали адекватный адаптивный ответ парацитовидных желез у больных D-дефицитным рахитом, протекающим с нормокальциемией и гипофосфатемией, а также о паратиреоидной недостаточности у больных D-дефицитным рахитом с латентной гипокальциемией и больных с ГКС, протекающими на фоне рахита.

Наши исследования показали, что при гиповитаминозе D нормокальциемия обеспечивается в первую очередь за счет повышения секреции ПТГ до концентрации в сыворотке крови, равной $1,95 \pm 0,12$ нг/мл (нормокальциемический рахит), то есть концентрации в 4,7 раз большей, чем у здоровых детей. У пациентов с латентной гипокальциемией на фоне гиповитаминоза D (гипокальциемический рахит без судорог) концентрация ПТГ в сыворотке крови была несколько ниже, чем у пациентов с нормокальциемическим рахитом, и составляла $1,05 \pm 0,12$ нг/мл, т.е. была увеличена только в 2 раза относительно нормативных значений. Падение уровня Ca^{++} крови ниже судорожного порога (0,9 ммоль/л) и развитие ГКС наблюдались при повышении концентрации ПТГ не более, чем в 1,4 раза относи-

тельно нормативных значений, а также при отсутствии ответа со стороны паращитовидных желез на развивающуюся гипокальцемию или при концентрациях ПТГ ниже его уровня в сыворотке крови здоровых детей.

Это можно расценивать как функциональную паратиреоидную недостаточность на фоне текущего рахитического процесса, носящую в большинстве случа-

ев транзиторный характер (результат относительной незрелости паратиреоидных желез), но ведущую к истощению паратиреоидной активности и недостаточному адаптивному ответу. При гипокальцемии и уровне ПТГ ниже 0,37 нг/мл без динамического наблюдения и генетического исследования нельзя исключить врожденный характер гипопаратиреоза.