

СТАТУС ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ Д У ДЕТЕЙ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАМИДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

*Почкайло А.С., Жерносек В.Ф., Руденко Э.В.**

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Беларусь

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Беларусь

Введение. Несовершенный остеогенез (НО) – редкое врожденное заболевание соединительной ткани с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, детерминированное мутацией в генах, кодирующих синтез коллагена; характеризуется повышенной ломкостью костей и широким спектром экстраскелетных проявлений. Современной стратегией лечения НО у взрослых и детей в мире является применение бисфосфонатов (БФ), наиболее изученным из которых при НО у детей является памидроновая кислота (ПМК). Применение БФ в педиатрической практике до настоящего времени осуществляется в режиме «off label» и ограничивается тяжелой, прогрессирующей патологией, включая среднетяжелые/тяжелые формы НО, ассоциированные с переломами/деформациями костей, болевым синдромом.

В связи с этим, строгая стандартизация такого лечения, контроль всех влияющих на его безопасность/эффективность факторов является общепринятым в педиатрии подходом. Поддержание оптимального статуса обеспеченности витамином Д является одним из таких факторов. В соответствии с применяемым нами и наиболее актуальным для региона руководством [2] в общей популяции обеспечение витамином Д должно осуществляться в количестве: 400 МЕ/сут – в возрасте до 6 мес, 400-600 МЕ/сут – от 6 до 12 мес (с учетом поступления с пищей); 600-1000 МЕ/сут – от 1 г до 18 лет (в зависимости от массы тела, с сентября по апрель ежегодно или в течение всего года, если достаточный синтез не достигнут в летнее время). Содержание в крови общего 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)Д_{total}) является главным критерием, отражающим статус обеспеченности витамином Д; установлены параметры оценки: уровень ниже 20 нг/мл – отражает дефицит витамина Д (требуется лечения); от 20 до 30 нг/мл – субоптимальный статус обеспеченности (требуется умеренного повышения дневной дозы); от 30 до 50 нг/мл – адекватный статус обеспеченности (требуется сохранения применяемой схемы обеспечения витамином Д/поддержания принимаемой дозы); от 50 до 100 нг/мл – высокий уровень поступления (требуется поддержания принимаемой дозы (при низких значениях этого интервала)/снижения дозы (при высоких значениях)); выше 100 нг/мл – угрожающий для здоровья уровень (требуется снижения/прекращения поступления витамина до достижения целевой обеспеченности). В большинстве случаев поддержание оптимальной обеспеченности витамином Д требует длительной контролируемой медикаментозной дотации витамина Д (дополнительно к естественным источникам обеспечения). На ребенка с НО, наряду с актуальными для белорусской популяции факторами риска дефицита витамина Д (дефицит инсоляции (климат) и др.), влияют дополнительные

факторы (постоянное пребывание в закрытых помещениях, избыток массы тела, нерациональное питание и др.). Достаточная обеспеченность витамином Д позволяет не только реализовать широкий спектр его скелетных и экстраскелетных эффектов, но и повысить эффективность (влияние на прирост костной массы и плотности, секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) и др.) и безопасность (профилактика гипокальциемии и др.) лечения БФ [1, 2].

Цель исследования: на основе отечественного опыта оценить статус обеспеченности витамином Д в условиях контролируемой дотации холекальциферола у детей с НО, получающих курсовое медикаментозное лечение ПмК.

Пациенты и методы исследования. С марта 2015 г. по настоящее время согласно утвержденным приказам Министерства здравоохранения, инструкциям по применению, на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница» под руководством специалиста по детскому остеопорозу осуществляется лечение детей, страдающих НО, лекарственным средством на основе ПмК. В период с 03.15 г. по 03.16 г. проведено лечение 22 детей (13 мальчиков, 9 девочек) в возрасте 2 мес-16 лет (7 детей – до 3-х лет, 15 детей – старше 3-х лет) со среднетяжелым/тяжелым течением НО.

В период госпитализации ежедневно осуществлялся клинический осмотр и опрос пациентов о самочувствии/жалобах. В соответствии с инструкцией [1] инфузионное введение ПмК осуществлялось в регламентированном режиме дозирования, в течение 3-х последовательных суток. Всего за указанный период наблюдения осуществлено 42 курса лечения (всего 125 инфузий – 21 пациенту проведены 3-суточные курсы, 1 ребенку ПмК в третий день курса не вводилась ввиду усугубления состояния по сопутствующей патологии). В соответствии с возрастом и инструкцией у 5 пациентов инфузии повторялись с интервалом в 2 месяца, у 1 ребенка – с интервалом в 3 месяца, у остальных пациентов – с интервалом в 4 месяца. За период наблюдения 7 пациентам проведено по 3 курса лечения, 6 пациентам – по 2 курса, 9 пациентам – по 1 курсу. У 8 из 22 детей введение ПмК осуществлялось впервые, остальные 14 пациентов в анамнезе неоднократно получали курсовое лечение ПмК.

Все пациенты в процессе наблюдения получали дотацию лекарственными средствами на основе водного или масляного раствора с содержанием холекальциферола 500-600 МЕ в 1 капле с целью достижения рекомендуемого суточного уровня обеспечения витамином Д в соответствии с указанными выше подходами и обязательным учетом (на основании анамнестических данных, опроса, клинического осмотра пациента) поступления его из естественных источников (питание, инсоляция). Пациентам, впервые поступающим для проведения первого курса лечения, дотация холекальциферола назначалась заблаговременно в амбулаторных условиях на протяжении нескольких недель до госпитализации с целью достижения оптимального статуса обеспеченности. Медикаментозная дотация холекальциферола прерывалась (до момента следующей лабораторной оценки статуса обеспеченности) пациентам с уровнем 25(ОН)Д_{total} выше 70 нг/мл (предельный порог определения, доступный для используемого оборудования), а также на период года с апреля по сентябрь при условии достаточного уровня инсоляции и времени

регулярного пребывания пациента вне закрытых помещений. В течение 3-х недель (до, в период, после каждого курса введения ПмК) всем пациентам для профилактики потенциальных побочных эффектов ПмК (гипокальциемия, судороги) дополнительно назначалось комплексное лекарственное средство на основе карбоната кальция/холекальциферола из расчета дотации им суточной физиологической потребности для пола и возраста в кальции (с учетом уровня его поступления из пищи).

Перед первой инфузией каждого курса, пациентам проводился комплекс исследований в соответствии с утвержденной инструкцией (включая определение концентрации общего кальция, неорганического фосфора, мочевины, креатинина, билирубина с фракциями, активности трансаминаз в крови) с повторением исследования показателей перед второй инфузией. Содержание в сыворотке крови натошак 25(ОН)Дtotal (нг/мл) и ПТГ (пг/мл) оценивали у всех пациентов перед каждым курсом лечения методом электрохемилюминесценции (автоматический анализатор cobas e 411, Япония, реактивы Roche Diagnostics GmbH, Германия) на базе клинико-диагностической лаборатории УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска.

Статистическая обработка проведена в программе STATISTICA 8.0.; критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$; данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ:UQ]; для корреляционного анализа применен метод ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение. При госпитализации перед первым за период наблюдения курсом лечения у 7/22 пациентов выявлен уровень 25(ОН)Дtotal менее 30 нг/мл (средняя концентрация – 26,9 [16,9:28,2] нг/мл), причем у 2-х из них – менее 20 нг/мл, у 9/22 пациентов определен адекватный статус обеспеченности (средняя концентрация – 37,4 [36,9:39,3] нг/мл), у 6/22 пациентов - высокий уровень поступления витамина Д (средняя концентрация – 55,9 [55,4:69,3] нг/мл), включая 1 пациента с уровнем более 70 нг/мл. Поступили для второго курса лечения 13/22 из этих пациентов, у 8/13 из которых установлен адекватный статус обеспеченности витамином Д, у 3/13 – высокий уровень поступления, включая 2-х пациентов с концентрацией выше 70 нг/мл, у 2/13 выявлен дефицит витамина Д. Для третьего в период наблюдения курса лечения госпитализированы 7/13 пациентов, у 4/7 выявлен адекватный статус обеспеченности, у 1/7 – высокий уровень поступления, у 2/7 – дефицит витамина Д. При анализе анамнестических данных и опросе родителей установлено, что большинство из пациентов с выявленными субнормальной обеспеченностью и дефицитом витамина Д демонстрировали низкую комплаентность и в полной мере не обеспечивали выполнения рекомендаций. В 16 из 42 проведенных исследований выявлено снижение уровня ПТГ ниже референтных значений (средняя концентрация у этих пациентов – 12,8 [8,8:14,5] пг/мл); в большинстве случаев такие низкие уровни ПТГ сопровождалось выявлением адекватного или высокого уровня поступления витамина Д по данным синхронного определения 25(ОН)Дtotal (средняя концентрация – 44,9 [29,3:62,8] нг/мл), хотя при корреляционном анализе статистической значимой взаимосвязи между данными показателями

не выявлено. Превышения референтных значений по ПТГ у обследованных детей не выявлено. При проведении в период наблюдения всех 125 инфузий ПмК не отмечено клинически значимых эпизодов снижения кальция в крови и возникновения соответствующих жалоб пациентов.

Вывод. Поддержание оптимального статуса обеспеченности витамином Д, включая контролируемую его медикаментозную дотацию в соответствии с современными стандартами, является чрезвычайно важным при лечении несовершенного остеогенеза у детей с применением ПмК.

Список литературы:

1. Метод применения бисфосфонатов в лечении детей с несовершенным остеогенезом: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014 г. – Минск, 2014. – 30 с.

2. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski [et al.] // Endokrynol. Polska. – 2013. – Vol. 64, № 3. – P. 238-246.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ДЕТЕЙ С КРУПНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Сапотницкий А.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
1-я кафедра детских болезней, Минск, Беларусь

Введение. Физическое развитие (ФР) детей – совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процессы его роста и созревания, обусловлено наследственными факторами в конкретных условиях среды, ухода и воспитания [1]. Антропометрические параметры при рождении отражают особенности внутриутробного развития, являются прогностически значимыми в отношении адаптации к внеутробным условиям и в целом здоровья ребенка в последующие годы. Одним из методов оценки ФР признан метод сигмальных отклонений [2], при котором соматометрические показатели обследуемого ребенка сопоставляют с данными сигмальных таблиц, включающих среднеарифметические значения признаков для определенной возрастно-половой группы и соответствующие величины среднеквадратических отклонений.

Цель – проанализировать особенности динамики антропометрических показателей детей с крупной массой тела при рождении.

Объект и методы исследования. Проспективное исследование проведено на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (директор к.м.н. К.У. Вильчук). Группу наблюдения составили 296 доношенных детей, рожденных в 2014-2015 гг. Дети разделены на две группы с учетом массы тела при рождении: основная – с массой тела более 4000 г, контроля – от 3000 до 3600 г. Гестационный возраст детей сравниваемых групп не имел отличий ($39,3 \pm 0,9$ нед и $39,0 \pm 0,9$ нед, $p=0,853$). В группе крупновесных младенцев достоверно чаще ($p<0,01$) рождались мальчики. Внутри групп статобработке подвергнуты следующие данные: масса и длина тела, окружность головы (окр. гол.), окружность груди (окр. гр.), индекс массы тела (ИМТ) и показатель Z-score, отражающий