

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

На правах рукописи

КРЫЛОВА ЛИДИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И УРОВЕНЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ФТОРОМ
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.

14.01.08

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.Е. Санникова

Екатеринбург – 2012

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1. Роль фтора в организме человека.	
1.1.Общая характеристика	11
1.2. Обмен и баланс фтора в организме	13
1.3. Физиологическая роль фтора как микроэлемента	17
1.4. Противокариозное действие фтора	21
1.5. Токсикология фтора	25
2. Кальций в организме человека.....	27
2.1 Общая характеристика	27
2.2. Физиологическая роль кальция в организме человека	27
3. Йод в организме человека.....	36
3.1 Общая характеристика	37
3.2. Физиологическая роль йода в организме человека	36
.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВСКАРМЛИВАНИЯ.....	48
3.1. Характеристика особенностей онтогенеза и физического развития обследованных детей	48
3.2. Характеристика лабораторно-инструментальных показателей у обследованных детей	60
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ.....	63

4.1. Состояние обеспеченности фтором детей грудного и раннего возраста.....	63
4.2. Оценка обеспеченности кальцием детей грудного и раннего возраста...72	
4.3. Взаимосвязь уровня кальция и фтора и выявленных симптомов поражения костно-мышечной системы у детей	73
4.4. Уровень йодурии у детей грудного и раннего возраста.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

Список сокращений и условных обозначений

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

МБУ ДГБ Муниципальное бюджетное учреждение детская городская
больница

НОМУС Научное общество молодых ученых и студентов

ОАА отягощенный акушерский анамнез

ОРВИ острые респираторно-вирусные инфекции

ПП ЦНС перинатальное поражение центральной нервной системы

ХФПН хроническая фетоплацентарная недостаточность

Введение

Актуальность

В последние годы все большее внимание уделяется изучению взаимосвязей питания и здоровья. Наиболее восприимчивым контингентом к отрицательным последствиям, связанным с низким качеством питания, являются беременные, кормящие женщины и дети. При этом, роль несбалансированного питания в эти периоды жизни может быть сопоставима по своей значимости с ролью генетических факторов [4, 5].

В последние годы, в связи с ухудшением экономической и экологической ситуации, особую актуальность приобрели дефицитные состояния, в первую очередь обусловленные недостатком поступления эссенциальных микроэлементов. Дефицит витаминов и микроэлементов в зависимости от региона России встречается у 14 – 50 % детей и у 40 – 77 % беременных женщин. Есть данные, что дефицит эссенциальных микроэлементов усугубляет течение различных заболеваний. Обращает на себя внимание рост алиментарно-зависимых состояний (рахит, анемия, гипотрофия, дефицитные состояния по фтору и йоду), возникающих в результате дефицита тех или иных макро- и микронутриентов, и витаминов. Между тем, макро- и микроэлементы имеют огромное значение в сохранении здоровья человека. В то время как влияние макроэлементов на организм человека известно в достаточной мере, состояние микроэлементного обмена требует дальнейшего изучения [7, 21, 71, 77]. Данные последних лет свидетельствуют о неудовлетворительной обеспеченности детей и женщин репродуктивного возраста витаминами и микроэлементами (кальций, фтор, йод). Исходные дефициты питания у женщин влекут за собой неадекватность пищевого обеспечения и депонирования во время беременности, что в дальнейшем обуславливает низкую биологическую ценность грудного вскармливания, приводящую к снижению потребления младенцами из грудного молока большинства нутриентов. Недостаточное поступление

микроэлементов негативно влияет на ребенка, начиная с внутриутробного периода развития [7, 92].

По данным Министерства здравоохранения РФ среди детей и подростков более чем в 2 раза возросла частота заболеваний и травм костно-мышечной системы. Распространенность патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков Свердловской области с 2009 г. по 2010 г. увеличилась на 42,1 % [12]. При этом современные дети уже с раннего возраста имеют не только высокую распространенность снижения минеральной плотности кости и кариеса зубов, но и низкий уровень здоровья. Проведенные эпидемиологические исследования практически здоровых школьников и подростков показали, что снижение минеральной плотности кости имеют 40 – 58 % обследованных детей, а среди лиц старше 50 лет распространенность остеопороза составляет более 30 %. Распространенность кариеса у детей колеблется от 70 – 75 % (на юге) до 95 – 100 % (в условиях Крайнего Севера).

Известно, что в развитии сниженной минеральной плотности кости и кариеса зубов у детей дефицит фтора занимает одно из ведущих мест [1, 71, 77, 92].

В литературе имеются многочисленные данные по исследованию особенностей обмена кальция, фосфора и витамина Д, по клиническим и лабораторным маркерам, их влиянию на состояние костно-мышечной системы у детей различных возрастных групп [1, 7, 21, 71, 77, 92]. Однако почти нет работ по оценке обеспеченности детей и подростков фтором, по взаимодействию фтора с другими макро- и микроэлементами. Практически отсутствуют работы по развитию фтор-дефицитных состояний (гипофтороз), по влиянию фтора на обменные процессы в организме детей и подростков с учетом формирования острых и хронических заболеваний.

С этих позиций возникает необходимость уточнить механизмы, приводящие к развитию взаимозависимых нарушений фосфорно-кальциевого обмена и обмена фтора у детей в динамике роста.

Цель работы

Определить уровень обеспеченности фтором во взаимосвязи с эссенциальными микроэлементами у детей раннего возраста и в зависимости от вида вскармливания. Обосновать необходимость профилактических мероприятий.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска развития нарушений обмена фтора и кальция у детей раннего возраста.
2. Выявить клинические маркеры нарушений обмена фтора и сопоставить их с клиническими проявлениями кальций-дефицитных состояний у детей при комплексной оценке здоровья.
3. Установить особенности обмена фтора и кальция у обследованных детей по данным лабораторных исследований.
4. Проанализировать состояние нутритивного статуса детей в зависимости от вида вскармливания на первом году жизни с обоснованием возможных профилактических мероприятий.

Научная новизна

В 2008 - 2010 годы проведена комплексная оценка состояния обмена фтора и его взаимодействия с рядом микронутриентов у детей раннего возраста в зависимости от вида вскармливания и состояния здоровья.

Установлено, что ведущими факторами риска нарушений обмена фтора являются неблагоприятное течение антенатального периода (гестоз, угроза невынашивания беременности, фетоплацентарная недостаточность), отсутствие эффективной витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и в периоде лактации, а также перенесенные детьми на первом году жизни заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта, перинатальное поражение центральной нервной системы и рахит.

В отличие от ранее проводимых региональных исследований, в результате проведенной комплексной оценки здоровья, определено

содержание фтора и кальция в биологических жидкостях (грудное молоко, моча) в диаде «кормящая мать-ребенок» и у детей от одного до трех лет.

Получены определенные клинико-лабораторные показатели, отражающие нарушения обмена фтора у детей, находящихся на разных видах вскармливания. Установлено, что выраженность поражения эмали зубов коррелирует с уровнем экскреции фтора с мочой ($r=-0,74$, $p<0,005$) и не зависит от вида вскармливания.

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,57$, $p<0,05$) между обеспеченностью кальцием (по уровню содержания его в моче) и симптомами подострого течения рахита.

Доказана необходимость разработки медико-социальных мероприятий по профилактике фтор-дефицитных состояний у детей раннего возраста.

Практическая значимость

По результатам работы:

1. Предложена и разработана схема клинико-лабораторного обследования детей раннего возраста для установления степени выраженности дефицита фтора и необходимости коррекции.

2. Показано проведение массового мониторинга за состоянием обмена фтора и кальция у детей раннего возраста, находящихся на разных видах вскармливания с индивидуальным учетом пищевого статуса.

3. Наличие фтор-дефицита у большинства детей грудного и раннего возраста диктует необходимость разработки комплексных мероприятий по профилактике возникающих дефицитных состояний.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в работу детских поликлиник МБУ ДГБ № 15 и МБУ ДГБ № 5 города Екатеринбурга. Научные выводы и практические рекомендации включены в учебный курс для студентов педиатрического, лечебно-профилактического и медико-профилактического факультетов ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на итоговой конференции НОМУС УГМА (Екатеринбург, 2008), межкафедральной конференции педиатрического факультета УГМА (Екатеринбург, 2008), Съездах педиатров России (2008, 2010гг.), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Уфа, 2008г.) ежегодных научно-практических городских и областных конференциях, посвященных актуальным вопросам микронутриентной обеспеченности матери и ребенка, вскармливании и питании детей раннего возраста (г. Екатеринбург, 2007, 2008, 2010 гг.), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Ханты-Мансийск, 2010), V Российском Форуме «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2011), II Конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2012).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Неблагоприятное течение антенатального периода (гестоз, фетоплацентарная недостаточность), хроническая интоксикация матерей, отсутствие витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и кормления грудью повышают риск развития макро- и микронутриентного дефицита, в том числе фтора и кальция, влияя в дальнейшем на состояние здоровья детей и развитие клинических проявлений алиментарно-зависимых состояний.

2. Наличие низких показателей обеспеченности фтором сопровождается нарушением физического развития и рядом патологических симптомов со стороны костно-мышечной системы у детей.

3. Достаточный уровень фтора в грудном молоке при естественном вскармливании и в адаптированных молочных смесях при искусственном вскармливании не обеспечивают физиологическую потребность детей во фторе (с учетом выявленного низкого уровня фторурии). Нарушение химических взаимосвязей фтора и кальция способствуют формированию отклонений в нутритивном статусе детей раннего возраста

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста и состоит из введения, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 174 источника, в т.ч. 110 отечественных и 64 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 3 рисунками.

Обзор литературы

1. Роль фтора в организме человека.

1.1. Общая характеристика

Название фтора происходит от греческого «фториос», что означает «разрушающий». В иностранной литературе распространено другое название этого элемента – «флюор» от латинского «текучий».

Фтор относится к группе галогенов, его атомный вес 19, в периодической системе Менделеева он занимает место во втором периоде и имеет порядковый номер 9, во всех соединениях одновалентен. Фтор и его соединения широко распространены в биосфере, содержатся во всех живых организмах, участвующих в круговороте веществ в природе. Соединений фтора очень много, использование их весьма многосторонне и обширно, оно непрерывно возрастает, и поэтому человек в процессе своей производственной деятельности и в быту все чаще вступает в контакт с соединениями фтора, подвергаясь их воздействию.

Исходя из наличия взаимосвязи между химическим составом, структурой и функцией тканей следует признать, что изучение содержания фтора в различных тканях является одним из звеньев в деле познания физиологической роли этого микроэлемента.

Впервые фтор был обнаружен в 1807 г. в зубах и костях человека и домашних животных. Примерно в это же время было высказано предположение, что фтор поступает в организм человека с водой. Со второй половины XIX века осуществляется ряд исследований, показавших, что фтор является постоянной составной частью не только твердых, но мягких тканей человеческого организма.

Современные же исследования позволяют прийти к выводу, что в эндемичных по флюорозу населенных пунктах наибольшие концентрации фтора находятся в твердых опорных тканях организма, меньшие – в эктодермальных образованиях: эпидермисе, волосах, ногтях, т.е. в тканях с мало интенсивным метаболизмом сравнительно стойких и прочных. Во

внутренних органах, железах, мозгу мышцах, где процессы обмена интенсивны, количество фтора резко уменьшается; наименьшее количество фтора содержится в мышцах [13, 71].

Необходимо отметить, что распределение фтора в организме может варьировать, что зависит от поступления фтора с питьевой водой и пищей, а также от функционального состояния органов и тканей. Имеется выраженная тенденция к увеличению содержания фтора в тканях с возрастом. В то же время, данные о содержании фтора в крови весьма пестры: от 0,1 до 1,2 мг/л. Такие варьирующие величины вызваны трудностями количественного определения фтора в крови из-за наличия железа, а также колебаниями его уровня в зависимости от поступления в организм. Минимальные концентрации фтора в крови наблюдаются в утренние часы до приема пищи, а максимальные - вечером, а также после одномоментного поступления в организм с пищей или водой большого количества фтора. В большинстве случаев содержание фтора в крови колеблется в пределах 0,07 – 0,2 мг/л [13,106].

Уровень фтора в крови имеет большое значение. Он влияет на активность ферментов крови, на эндотелий капилляров и их проницаемость, на поступление фтора в ткани и интенсивность выделения [71,92].

В костях скелета фтор откладывается неравномерно. Наибольшие количества фтора депонируются в костях с наиболее интенсивным кровоснабжением и обменом (губчатые кости). В одной и той же кости фтор активной откладывается в растущую часть – эпифизы. В поверхностных слоях периоста и эндоста фтора депонируется больше, чем в средних слоях. В хрящах же откладывается совсем небольшое количество фтора.

Наибольшая концентрация фтора в зубах обнаружена ими в слоях дентина, прилежащих к пульпе, а затем (в убывающем порядке) в цементе, надкостнице, губчатом веществе кости, кортикальном слое кости, у верхушки корня, на поверхности эмали, в средней части корневого дентина,

и, наконец, в глубоких слоях эмали. Подчеркивается, что содержание фтора в эмали уменьшается по мере приближения к дентину [165].

При этом в литературе до сих пор не решен вопрос, увеличивается ли с возрастом уровень фтора в тканях организма человека, хотя наблюдения отечественных исследователей как будто позволяют ответить на этот вопрос положительно. В то же время, С.Я. Капланский [35] указывает, что по мере старения организма количество фтора в нем уменьшается. Он полагает возможным существование в организме двух форм фтора: органической (активной) и неорганической (неактивной). При старении, по мнению автора, происходит уменьшение первой и увеличение второй форм. Экспериментальных обоснований своей гипотезы Капланский не приводит. В эксперименте же других исследователей показано, что при увеличении поступления фтора в организм человека повышается его содержание как в твердых, так и в мягких тканях, но в мягких тканях откладывается лишь незначительная часть фтора.

Таким образом, количество фтора в организме зависит, главным образом, от содержания его в скелете и составляет около 0,007%, превышая содержание железа, йода, цинка и других микроэлементов.

1.2. Обмен и баланс фтора в организме.

Основными источниками фтора для человека являются вода и пища. Для лиц, работающих в ряде производств, дополнительным источником поступления фтора в организм может быть воздух, содержащий примесь фторсодержащих газов, паров или пыли. Кроме того, источниками фтора могут явиться: загрязненный фторсодержащими выбросами воздух открытой атмосферы, химические вещества, применяемые в сельском хозяйстве и пищевой промышленности, а также минеральные воды и лекарственные вещества [38].

При изучении обмена и баланса фтора в организме, прежде всего, должны быть определены особенности всасывания, выделения и

ассимиляции фтора при поступлении в организм через пищеварительный тракт. Для понимания этих вопросов имеют значения данные о том, в каком виде присутствует фтор в питьевой воде и пищевых продуктах. Считается, что при концентрации фтора до 10 мг/л фторапатиты и фторсиликаты практически полностью гидролизуются и, следовательно, почти весь фтор воды находится в ионизированном состоянии [13,111]. О других соединениях фтора, встречающихся в питьевой воде, к сожалению, данных нет. Еще более ограничены знания о том, в каком виде присутствует фтор в пищевых продуктах. Р.Д.Габович (1960) показал, что часть фтора в пище находится в виде несложных, хорошо растворимых соединений [13].

Неорганические соединения фтора довольно быстро всасываются в желудке и кишечнике, о чем свидетельствовало заметное увеличение концентрации фтора в крови человека через полчаса после питья воды и через 1,5 часа после приема пищи. В виде каких соединений всасывается и выделяется фтор до сих пор достоверно неизвестно. Известно лишь участие соляной кислоты желудочного сока в растворении и резорбции фторидов. При этом катионы магния, кальция и алюминия ухудшают резорбцию фтора в желудочно-кишечном тракте человека, а железо, фосфор, сульфаты, аскорбиновая кислота и липиды действуют в противоположном направлении, ускоряя его всасывание [127].

Всасывание фтора зависит и от состояния организма. Так, после нефрэктомии всасывание фтора в пищеварительном тракте снижается более, чем на 40 % . Таким образом, имеет значение и функциональное состояние эндокринных желез.

Резорбированный в желудочно-кишечном тракте фтор поступает в кровеносное русло. Повышение уровня фтора в крови приводит в действие гомеостатические механизмы, которые позволяют поддерживать содержание фтора в крови в довольно узких границах.

Из крови фтор проникает в тканевые жидкости, твердые и мягкие ткани организма. Значительное количество фтора временно фиксируется в

имеющих к нему химическое сродство известковых структурах скелета. Одновременно усиливается выделение фтора почками и, в меньшей степени, другими органами (потовыми железами кожи, кишечником). В итоге, уровень фтора в крови довольно быстро снижается. При падении концентрации фтора в крови часть фтора, фиксированного в скелете и других тканях, метаболизируется, переходит в тканевые жидкости, кровь и выделяется из организма [52, 118].

Если же поступление фтора длительное и постепенное, то в организме устанавливается состояние динамического равновесия, которое зависит в основном от: 1) поступления фтора; 2) содержания фтора в скелете; 3) выделения фтора. В известной мере отражением этого равновесия является уровень фтора в крови.

Рядом исследователей было установлено, что при введении фтора сначала круто нарастает его концентрация в крови, после чего она начинает возрастать в слюне, моче и тканях организма, особенно богатых кальцием. Содержание фтора в различных частях скелета было пропорционально их близости к крупным сосудам и ростовой активности. Накопление фтора в организме во многом зависит от его выделения. Сравнивая всасывание и выделение фтора при пероральном и парентеральном введении, в первом случае фтор медленнее всасывается и поступает в органы (скелет), однако, уже через 4 часа содержание его в скелет становится больше, чем при внутривенном введении. Причиной этого является менее интенсивное выделение фтора при пероральном введении [136].

Выделение поступившего в организм фтора осуществляется главным образом с мочой (50 – 70 % поступившего в организм фтора), калом и потом. Удельное значение каждого из этих путей выделения составляет соответственно 11:2:1; в эндемических районах это соотношение изменяется – 12:1:2 - в связи с лучшим усвоением фтора питьевой воды. Исследование уровня фтора в моче позволяет, таким образом, получить представление о поступлении и накоплении фтора в организме [112].

По данным Реброва В.Г. и соавт. [71] , ниже приведены показатели уровня фтора в секретах и средах организма человека:

Цельная кровь – 0,26 мг/л

Цереброспинальная жидкость – 0,5 мг/л

Волосы – 0,15 мг/л

Выделение фтора с материнским молоком также представляет большой интерес, т.к. грудное молоко является единственной пищей для новорожденного ребенка. По данным различных авторов концентрация фтора в грудном молоке составляет от 0,005 до 0,1 мг/л [13,51]. Современными исследователями выявлено колебание содержания фтора в зависимости от фазы лактации; так, в молозиве его почти не определяется, в переходном молоке его уровень составляет 0,13 мг/л, а в зрелом молоке – 0,005 – 0,1 мг/л [51].

Проводились исследования о корреляции содержания фтора в грудном молоке и моче кормящих матерей, где было показано, что при увеличении содержания фтора в питьевой воде, концентрация фтора в моче увеличивалась примерно в 7 раз, в молоке же она возрастала лишь в 1,5 раза. Авторы сделали вывод о том, что при увеличенном поступлении фтора в организм содержание его в грудном молоке увеличивается, но незначительно (примерно, как в крови) [146].

Существует определенная корреляция между содержанием фтора в крови матери и в крови плода, меньшую – между содержанием фтора в крови и в молоке матери. Такое распределение он объяснил тем, что при пероральном введении фтора степень увеличения его концентрации в крови больше, чем в молоке. Проведены исследования плаценты женщин, концентрации фтора в крови матери и новорожденного ребенка, показали, что содержание фтора в плаценте в несколько раз больше, чем в крови матери, при этом концентрация фтора в крови ребенка ниже материнской. По мнению этих авторов, плацента обеспечивает защитное действие в

отношении токсического действия фтора, но в то же время ее барьерные функции ограничены [146, 148, 150].

1.3. Физиологическая роль фтора как микроэлемента

Успехи аналитической химии позволили уже в XIX столетии установить, что в организме человека, кроме кислорода, углерода, азота, кальция, натрия, фосфора, хлора и железа встречаются в значительно меньших количествах фтор, йод, медь, цинк и другие элементы, получившие впоследствии название «рассеянных», «следовых» или микроэлементы.

Учение о физиологической роли микроэлементов и о микроэлементах имеет относительно недавнюю историю, хотя многие химические элементы, входящие в эту группу известны давно. В нашей стране основы данного научного направления заложил академик В.И. Вернадский [8], еще в конце позапрошлого века указавший на тесную связь химического состава земной коры с химическим составом живых организмов – как растений, так и животных, включая человека. «Автономного организма вне связи с земной корой не существует», - писал В.И. Вернадский. Идеи В.И. Вернадского развиты в трудах его учеников и последователей. Вместе с этим реальный поступательный импульс получили и медицинские исследования, определившие значение микроэлементов для течения как физиологических, так и патологических процессов.

С современных позиций, под микроэлементами подразумевают группу химических элементов, которые содержатся в организме человека в крайне низких концентрациях (10^{-3} - 10^{-12}), выполняя в нем, тем не менее, жизненно важные функции. Несмотря на крайне низкое содержание микроэлементов в организме, значение их для нормального течения физиологических процессов трудно переоценить[1, 77, 92].

Физиологическое значение микроэлементов в первую очередь обусловлено их ролью в составе ферментативных систем организма, оптимальное функционирование которых в большей степени зависит от поступления микроэлементов из окружающей среды. Недостаток, как и их

избыток в среде обитания, может привести к заболеваниям, порой крайне тяжелым, обозначаемым как микроэлементозы. Многие из таких болезней (не только человека, но и животных и растений) известны давно, но лишь относительно недавно были раскрыты механизмы их развития.

На поступление микроэлементов в организм влияет не только их абсолютное содержание в окружающей среде и продуктах питания, но и соотношение их между собой и с другими химическими веществами. Нутритивный дисбаланс может как снижать, так и усиливать всасывание микроэлементов из просвета ЖКТ [78, 79].

Важно подчеркнуть, что избыток или недостаток одного микроэлемента нарушается не только весь микроэлементный баланс организма, но и обмен микроэлементов. Не случайно, в последний годы для обозначения подобных нарушений применяют термин «дисэлементозы». Последние касаются не только солей металлов, но и других химических веществ, например, йода, фтора и др. Они могут являться природными (естественными) и антропогенными. Природные дисэлементозы в свою очередь бывают эндогенными – первичными (генетически обусловленными, связанными с наследственными дефектами метаболизма тех или иных веществ, с изменениями их депонирования и/или метаболизма в процессе развития ребенка, а также не обусловленными генетическими факторами, например, при дисэлементозах матери, недоношенности, рождении от многоплодной беременности) и вторичными (вследствие нарушения всасывания и усвоения элементов), а также экзогенными, обусловленными природным дисбалансом макро- или микроэлементов в окружающей среде либо алиментарными факторами при однообразии и/или скудости пищевого рациона. Антропогенные дисэлементозы подразделяются на техногенные, связанные с профессиональной деятельностью, проживанием в зонах техногенного загрязнения, последствиями техногенных катастроф, и ятрогенные – вследствие избыточного введения одного или нескольких

элементов в лечебных или диагностических целях, несбалансированности парентерального питания, гемодиализа [1, 79].

Тем не менее, велико еще число микроэлементов, о физиологической роли которых нет достаточных сведений. К таким микроэлементам причисляют и фтор. Это объясняется, во-первых, отсутствием четкого общепризнанного критерия о причислении микроэлементов к физиологически необходимым пищевым веществам, и, во-вторых, диагностическими и методическими трудностями, стоящими на пути подобных исследований [1, 68, 119].

Широкое распространение фтора в неживой природе, пище и воде, растительных и животных организмах, а также тканях человека, уже само по себе говорит о том, что фтор обладает определенным физиологическим действием. Данные о физиологической роли фтора были получены с помощью различных приемов [13, 134, 136]:

- полное или частичное отсутствие фтора и его соединений в воде и пищевых продуктах
- изучение содержания фтора в различных тканях организма
- изучение влияния фтора на ферменты и отдельные функции организма
- изучение состояния здоровья населения в геохимических провинциях с пониженным уровнем фтора в воде и почве
- изучение последствий добавочного введения в организм небольших доз фтора

Рассмотрим результаты этих исследований:

По данным некоторых исследований [13], при добавлении к рациону беременных женщин небольшое количество фтора, регистрировалось впоследствии улучшение развития зубов у детей.

В первые месяцы жизни ребенок получает фтор лишь с грудным молоком. Некоторые исследователи считают, что этого недостаточно; другие же [1, 13, 136] приводят такой расчет: при среднем содержании фтора в грудном молоке 0,15 мг/л, шестимесячный ребенок, употребляющий 1 л

молока в сутки, получит с ним фтора примерно 0,02 мг/кг/сут, что соответствует для взрослого человека весом в 60 кг около 1,2 мг/сут, т.е. примерно столько, сколько последние получают в эндемичных местностях. Однако, по данному вопросу, до сих пор нет четкой позиции, и ведутся дискуссии.

В любом случае, несмотря на небольшое количество фтора в рационе человека, он накапливается в твердых тканях организма, где замещает радикалы $(OH)_2$, CO_2 и Cl апатитов костей и зубов, придавая им особую стабильность и прочность. Таким образом, фтор необходим для оптимальной структуры зубов, костей, а возможно и для эктодермальных образований (волос, ногтей, зубов), содержащих больше фтора, чем другие ткани. Это доказано многочисленными наблюдениями на людях в геохимических провинциях и населенных пунктах, где фторируется вода. Снижение заболеваемости кариесом зубов приводит к уменьшению заболеваемости другими болезнями [90, 91, 93].

Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что фтор в организме выполняет не только пластическую функцию. Накапливаясь в организме у ростковых участков зубов и костей, фтор оказывает стимулирующее влияние на процессы минерализации. Еще Л. Готье в 1914 г. высказал предположение, что фтор способствует фиксации кальция и фосфора в организме, что было подтверждено более поздними работами [84]. Было показано, что фтор является биокатализатором захвата тканями фосфорнокислого кальция, т.к. активирует костную фосфатазу (в физиологических дозах). Отечественные исследователи доказали положительное влияние соединений фтора на течение заживления переломов костей и при остеомиелите [4,11].

Наблюдения Р. Габовича [13] говорят о том, что в районах, где население пользуется фторированной водой, у детей реже встречаются случаи задержки окостенения, а у лиц старшего возраста – остеопороза.

В 50-е гг. XX столетия появились интересные данные о благоприятном влиянии фторированной питьевой воды на течение костного туберкулеза и в лечении дефектов слуха у детей, вызванных в частности, отосклерозом [66,68,69].

Как уже выше говорилось, наименьшее количество фтора содержится в мозговом веществе, мышцах и внутренних органах. Однако, принимая во внимание действие фтора на важнейшие ферментативные системы, нельзя отрицать его значения и для этих тканей. Тормозя действие одних ферментов, усиливая в малых концентрациях действие других, фтор может влиять на скорость и направление биохимических процессов.

Так, Кнаппвост [85] установил, что фтор стимулирует секрецию разбавленной слюны, обладающей сильным реминерализующим действием. Шмидт [86] полагает, что в физиологических дозах фтор раздражает гипофиз; при этом наблюдается стимуляция коры и мозгового слоя надпочечников, щитовидной и паращитовидных желез, вследствие чего происходит утолщение костей, улучшается течение процессов обмена веществ. Фтор подавляет интенсивный аэробный и анаэробный гликолиз, а также аденозитрифосфатазную активность тканей, которые присущи новообразованиям.

1.4. Противокариозное действие фтора

Приведенные выше доказательства противокариозной активности фтора получены путем изучения действия этого микроэлемента на постоянные зубы. Современные представления об этиологии и патогенезе кариеса едины для молочных и постоянных зубов. Естественно, что механизм противокариозного действия фтора на молочные и постоянные зубы также одинаков. К такому результату пришли отечественные ученые, обследовав детей со сменным прикусом [9,20,21]. Их выводы подтвердили работы Ившиной [22], изучавшей влияние обычной питьевой и фторированной питьевой вод на противокариозную устойчивость молочных зубов. Было показано, что при употреблении воды, содержащей 0,1 мг/л

фтора, кариес выявляется более чем у 90 % обследованных детей в возрасте до 3 лет; при увеличении содержания фтора в воде до 0,6 мг/л таких детей выявлено только 26,09 %. Однако, сведения о влиянии фтора питьевой воды на устойчивость молочных зубов к кариесу скудны и противоречивы.

С 1943 г. в мировой литературе накоплен огромный фактический материал по противокариозной эффективности искусственно фторированной питьевой воды [90,91,93,95]. По данным ВОЗ, оптимальное содержание фтора в питьевой воде должно составлять 1,0 – 1,5 мг/л. Вода – основной источник фтора для человеческого организма [23,88,89,94]. Содержание фтора в других продуктах значительно ниже.

Доказано, что с твердой пищей взрослый человек в сутки потребляет от 0,3 до 0,5 мг фторида [96]. С жидкой пищей поступает остальное количество фторида.

Всемирной организацией здравоохранения была принята следующая схема суточных уровней поступления фторида в организм человека [61]:

0,1 – 0,6 мг – очень низкий

0,7 – 1,4 мг – низкий

1,5 – 4 мг – оптимальный

5 – 12 мг – высокий (вызывающий флюороз зубов и костей)

20 мг и более – очень высокий

Еще раз следует подчеркнуть, что для взрослого практически здорового человека оптимальный уровень поступления фторида в организм составляет 1,5 – 4 мг в сутки, максимальная суточная доза – 6 мг.

Циркуляром Департамента здравоохранения США (1985) безопасными с токсикологической позиции и адекватными для достижения профилактического противокариозного эффекта считаются следующие суточные дозы физиологических потребностей во фторе для детей и взрослых [12]:

Дети до 6 мес – 0,1 – 0,5 мг

6 мес. – 1 г.: 0,2 – 1,0

1 – 3 г.: 0,5 – 1,5

4 – 6 л.: 1,0 – 2,5

7 – 10 л.: 1,5 – 2,5

11 – 19 л.: 1,5 – 2,5

Взрослые – 1,5 – 4,0 мг

Высокая противокариозная эффективность фтора, поступающего в организм с питьевой водой, повлекла за собой целый ряд предложений, предусматривающих введение в организм фтора в самом различном виде – таблетированном, с молоком, солью, хлебом, в комбинации с витаминами, шоколадом и др. Предложено обогащать мясные и растительные продукты фтором путем введения этого микроэлемента в корма и почвы. К настоящему времени в разных странах накоплен определенный опыт профилактического введения фтора в организм в виде специально выпускаемых таблеток, с молоком, поваренной солью и т.п. [90, 94, 95].

Фторсодержащие таблетки, как средство профилактики кариеса, по своей эффективности, по мнению разных авторов, не уступают фтору питьевой воды. Однако, противокариозный эффект при употреблении фтора в виде таблеток наблюдается лишь после 3-х лет приема. В то же время, во многих западноевропейских странах и США такая форма фтор-профилактики кариеса весьма распространена [64,68]. Важнейшим преимуществом этого метода является его максимальная индивидуализированность, позволяющая применять фтор именно в те периоды, когда это наиболее целесообразно, а также точно дозировать фтор в соответствии с возрастом и особенностями состояния организма. Но также имеются и существенные недостатки. Они состоят в трудностях организации регулярного введения таблеток. Многие авторы сообщают, что противокариозная эффективность таблеток проявляется лишь при употреблении их в течение 200 – 250 дней в году на протяжении нескольких лет, а некоторые исследователи говорят о целесообразности приема таблетированных форм фтора на протяжении всей жизни. У детей

вырабатывается привычка принимать таблетки, что может привести к несчастным случаям [65,69,93]. Наконец, фтор-профилактика кариеса зубов с помощью таблеток значительно дороже других методов введения фтора в организм.

Фторирование поваренной соли, как метод профилактики кариеса, предложен Веспи в 1946 г. по аналогии с йодированием. Преимущества такого метода заключаются в дешевизне, доступности, легком контроле, отсутствии поступления больших (токсичных) доз фтора. Такая возможность фтор-профилактики целесообразна для районов, лишенных централизованного водоснабжения и оторванных от центров, обеспечивающих организованную профилактику кариеса с помощью таблеток или другим путем. Опять же, эффективность фторированной поваренной соли значительно ниже по сравнению с фторированной питьевой водой [93, 94, 97].

Фторирование молока заслуживает внимание в связи с тем, что молоко является одним из главных продуктов питания детей раннего возраста, кроме того, молоко рекомендуется в диете беременных и кормящих женщин. Молоко считается хорошим переносчиком фтора. Добавление фтора к молоку не влияет ни на его вкус, ни на другие его свойства; при кипячении фтор не выпадает в осадок. Фтор же хорошо усваивается из молока. Исследования, проведенные в 60-е гг. XX века показали увеличение содержания фтора в грудном молоке при употреблении фторированного молока лактирующей женщиной, что впоследствии привело к достоверному снижению частоты заболеваемости кариесом у детей. Также имеются работы, свидетельствующие об уменьшении поражения зубной эмали у детей, ежедневно получавших молоко, обогащенное фтором, на 47,2 % [95, 96]. Однако Л.А. Щеплягина и др. [12, 36] при обследовании детей, получавших фторированное молоко в течение 3 лет, установили, что несмотря на выраженную противокариозную эффективность методики, отмечалось транзиторное поражение желудочно-кишечного тракта в виде синдрома

раздраженного кишечника и дискинезий билиарного тракта, а также непереносимость белка коровьего молока в виде аллергических реакций.

Недостатком метода является то, что обогащение молока фтором необходимо проводить непосредственно на молочных фермах или молокозаводах, что, в свою очередь, требует специального контроля.

Несмотря на доказанную высокую эффективность поступления фтора в организм при его введении внутрь и широкое использование этого пути профилактики, сохранился интерес к предупреждению кариеса путем обработки эмали зубов фторидами в виде специальных гелей и лаков для флюоризации. Однако, необходимо помнить, что это хоть и эффективный, но вспомогательный, а не основной путь, профилактики кариеса зубов. Недостатками метода является его экономическая неэффективность по сравнению с фторированием питьевой воды. К тому же, флюоризация зубов не может заменить прием фторированной питьевой воды [92, 97,98].

1.5. Токсикология фтора

Заметное усиление интереса к токсикологии фтора наблюдается с 30-х гг. прошлого века, после того, как выяснилось, что этот микроэлемент является причиной широко распространенных во всем мире своеобразных эндемичных заболеваний человека и животных. В дальнейшем, изучение токсикологии фтора стимулировалось участвовавшими случаями флюороза среди рабочих производств, где задействован фтор [9,22].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе широко применяется термин «флюороз», под которым подразумевают развивающиеся в организме человека патологические изменения под воздействием элементарного фтора и его неорганических соединений. Флюороз может развиваться при кратковременном действии на организм высоких концентрации фтора или при длительном действии небольших количеств их.

Клиническая картина флюороза многообразна, т.к. зависит от вида и дозы фторсодержащего соединения, путей поступления его в организм, длительности действия и условий жизни человека. Механизмы токсического действия фтора усматривают в его следующих свойствах [8,9,95,99,100]:

1) образование комплексных соединений фтора с кальцием, магнием, марганцем, железом, которые являются активаторами ферментативных процессов; образуя с этими минералами нерастворимые соединения, фтор может выводить названные элементы из «электролитического строя», нарушая их обмен и биологическую активность

2) большая химическая активность фтора, чем йода; конкурируя с последним, фтор может влиять на синтез йодосодержащих гормонов щитовидной железы и ее функцию. Хроническая передозировка фтора негативно влияет на функцию щитовидной железы, и сегодня информация о том, что фторсодержащая зубная паста может стать причиной гипofункции щитовидной железы попала даже в руководства и учебники:

- фтор тормозит выработку ТРГ в гипоталамусе, нарушает реакцию гипofиза на тиреолиберин

- подавляет ферменты, участвующие в синтезе или превращении тиреоидных гормонов (йодпероксидазу и/или дейодазу)

- блокирует SH-группы, вследствие чего снижается активность перехода Т3 в Т4.

3) влияние фтора на витаминный обмен; хотя неизвестно, является ли это действие непосредственным [8,9,24].

Следовательно, «точек приложения» действия фтора в организме много, отчего его относят к общепротоплазматическим ядам. В целостном организме нарушения обменных процессов сказываются, конечно же, на всех тканях. Но все же есть основания считать, что в первую очередь страдают твердые ткани (флюороз зубов и скелета), в ростковых участках которых концентрация фтора достигает максимальных величин. Отсюда и характерная клиника флюороза: образование меловидных белых бляшек,

расположенных на поверхности эмали. Впоследствии бляшки приобретают желтовато-коричневый оттенок, а эмаль утрачивает блеск и прочность. Отмечаются также и костные нарушения: они проявляются остеосклерозом и экзостозами.

2. Кальций в организме человека

2.1 Общая характеристика

Кальций — элемент главной подгруппы второй группы, четвёртого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, с атомным номером 20. Название элемента происходит от лат. *calx* (в родительном падеже *calcis*) — «известь», «мягкий камень». Из-за высокой химической активности кальций в свободном виде в природе не встречается. Кальций встречается в природе в виде смеси шести изотопов: ^{40}Ca , ^{42}Ca , ^{43}Ca , ^{44}Ca , ^{46}Ca и ^{48}Ca , среди которых наиболее распространённый — ^{40}Ca — составляет 96,97 %. На долю кальция приходится 3,38 % массы земной коры (5-е место по распространённости после кислорода, кремния, алюминия и железа). Содержание элемента в морской воде — 400 мг/л. Присутствием солей кальция и магния в природной воде определяется её жёсткость.

Огромную роль играет биогенная миграция кальция. В биосфере соединения кальция находятся практически во всех животных и растительных тканях. Значительное количество кальция входит в состав живых организмов. Так, гидроксипатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, или, в другой записи, $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ — основа костной ткани позвоночных, в том числе и человека. В живых тканях человека и животных 1,4-2 % кальция (по массовой доле); в теле человека массой 70 кг содержание кальция — около 1,7 кг (в основном в составе межклеточного вещества костной ткани) [2,3,4,8].

2.2. Физиологическая роль кальция в организме человека

В организме человека и других позвоночных большая его часть содержится в скелете и зубах в виде фосфатов. Ионы кальция участвуют в процессах свертывания крови, а также в обеспечении постоянного

осмотического давления крови. Ионы кальция также служат одним из универсальных вторичных посредников и регулируют самые разные внутриклеточные процессы — мышечное сокращение, экзоцитоз, в том числе секрецию гормонов и нейромедиаторов и др. Концентрация кальция в цитоплазме клеток человека составляет около 10^{-7} моль, в межклеточных жидкостях около 10^{-3} моль. Ионы кальция участвуют в передаче нервного импульса, сокращении мышц, регуляции сердечного ритма, а также в процессе свертывания крови, активируя превращение протромбина в тромбин и ускоряя превращение фибриногена в фибрин, что способствует агрегации тромбоцитов. Катионы кальция понижают возбудимость ЦНС, поэтому уменьшение их содержания в организме проявляется в судорогах. Ионы кальция влияют на кислотно-основной баланс организма, действие эндокринных желез, а также обладают противовоспалительным и антиаллергическим действием. Они являются биологическими антагонистами ионов натрия, калия и магния [2,3,4,25,26,27].

Потребность в кальции зависит от возраста. Для взрослых необходимая дневная норма составляет от 800 до 1000 миллиграммов (мг), а для детей от 600 до 900 мг, что для детей очень важно из-за интенсивного роста скелета. Большая часть кальция, поступающего в организм человека с пищей, содержится в молочных продуктах, оставшийся кальций приходится на мясо, рыбу, и некоторые растительные продукты (особенно много содержат бобовые). Всасывание происходит как в толстом, так и тонком кишечнике и облегчается кислой средой, витамином Д и витамином С, лактозой, ненасыщенными жирными кислотами. Немаловажна роль магния в кальциевом обмене, при его недостатке кальций «вымывается» из костей и осажается в почках (почечные камни) и мышцах.

Усваиванию кальция препятствуют аспирин, щавелевая кислота, производные эстрогенов. Соединяясь с щавелевой кислотой, кальций дает нерастворимые в воде соединения, которые являются компонентами камней в почках [28,29,30].

Содержание кальция в крови из-за большого количества связанных с ним процессов точно регулируется, и при правильном питании дефицита не возникает. Продолжительное отсутствие в рационе может вызвать судороги, боль в суставах, сонливость, дефекты роста, а также запоры. Более глубокий дефицит приводит к постоянным мышечным судорогам и остеопорозу. Злоупотребление кофе и алкоголем могут быть причинами дефицита кальция, так как часть его выводится с мочой.

Избыточные дозы кальция и витамина Д могут вызвать гиперкальцемию, после которой следует интенсивная кальцификация костей и тканей (в основном затрагивает мочевыделительную систему). Продолжительный переизбыток нарушает функционирование мышечных и нервных тканей, увеличивает свертываемость крови и уменьшает усвояемость цинка клетками костной ткани [30].

Физиологическое значение кальция для растущего организма ребенка заключается в его многочисленных функциях: он входит в структуру костей, дентина и эмали зубов, участвует в минеральном обмене, в процессе мышечной сократимости, обуславливает раздражение нервов, свертывание крови, сердечную деятельность, обладает противовоспалительным, и десенсебилизирующим действием [48, 56, 59, 121].

Основным минеральным компонентом костной ткани является гидрофосфат кальция $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ (гидроксоапатит). Костная ткань обеспечивает поддержание концентрации ионов Ca^{2+} в биологических жидкостях на определенном уровне, поэтому ее можно рассматривать как кальциевый буфер организма.

Костная ткань содержит в небольших количествах катионы практически всех металлов, встречающихся в организме, выполняя функцию минерального депо. В заметных количествах в костную ткань включаются все элементы группы 2А, из которых катионы Be^{2+} , Sr^{2+} и Ba^{2+} приводят к патологическим изменениям. Из дополнительных анионов костная ткань может содержать карбонат- и фторид-ионы, последний входит в состав

зубной эмали ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$). Замена гидроксогруппы на фторид-анион значительно повышает твердость и снижает растворимость костной ткани [31,32,33,34].

Кальций минеральной фазы на поверхности кристаллов находится в равновесии с ионами внеклеточной жидкости, но лишь небольшая часть общего кальция (примерно 0,5%) подвергается обмену. Кальций, находящийся во внеклеточной жидкости, необходим для многих функций организма, и его содержание здесь весьма стабильно. У здорового взрослого человека концентрация кальция в плазме колеблется в пределах 88—104 мг/л (2,2—2,6 мМ). В плазме он присутствует в виде свободных ионов, в связанном с белками виде и — немного — в виде способных к диффузии комплексов. Концентрация свободных ионов кальция влияет на нейромышечную возбудимость и другие функции клеток и находится под строгим гормональным контролем (главным образом, как описано ниже, со стороны паратиреоидного гормона). Важным фактором, определяющим концентрацию ионов кальция, является концентрация белков в сыворотке; главный белок, связывающий кальций, — альбумин. Одна из формул, дающих приблизительное представление о количестве связанного с белками кальция, имеет следующий вид:

$$\% \text{ белковосвязанного Ca} = 8 \cdot \text{альбумин (г/л)} + 2 \cdot \text{глобулин (г/л)} + 3.$$

Другой способ расчета заключается в вычитании 10 мг/л из сывороточной концентрации кальция для каждого 10 г/л сывороточного альбумина ниже 40 г/л. Таким образом, концентрация ультрафильтруемого кальция составляет обычно около половины общей концентрации кальция. В большинстве лабораторий определяют только общий кальций, и для оценки концентрации ионов кальция важно знать концентрацию белков. Содержание свободных ионов можно определить с помощью специфических для кальция электродов.

Будучи важным регулятором, ион кальция, в то же время, ядовит для клеток, и значительное повышение его внутриклеточной концентрации запускает механизмы клеточной гибели, участвуя в некробиозе и апоптозе.

Внутри клеток концентрация кальция в 10000-100000 раз меньше, нежели снаружи. Поэтому, уровень кальция вне и внутри клеток подлежит прецизионному контролю, а при попадании в цитозоль кальций эффективно секвестрируется митохондриями и эндоплазматического ретикулума [35].

Метаболизм кальция в организме тесно переплетён с обменом фосфатов, связывающих большую часть внеклеточного кальция в виде кристаллов гидроксиапатита (эмпирическая формула которого — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), в композитных минерализованных структурах — костях. В организме около 2 кг кальция и более 1 кг фосфора. Это 2 его главных минеральных компонента. Из данного количества, 98% кальция и 85% фосфора связано в костях и зубах [33,34,35].

Именно роль фосфата, как ключевого участника энергетического метаболизма, главного внутриклеточного аниона, концентрации которого в клетках в 100 раз превышают наружные, предопределила биологический выбор кальция на роль убиквитарного регулятора, как и необходимость поддерживать на низком уровне внутриклеточный уровень этого катиона. Коль скоро клетки стали поддерживать кальциевый градиент, появилась возможность использовать его модуляцию в информационных целях [37].

Кальций плохо всасывается в ЖКТ. Всего 125—200 мг в день абсорбируют двенадцатиперстная кишка и верхняя треть тощей. Интересно, что одновременно определённое количество данного иона (до 0,2 г в сутки) экскретируется в подвздошной кишке. Кальций выводится также почками (до 0,3 г в сутки) и, в малом количестве, потовыми железами (до 0,1 г/сутки). Менее 1% всего кальция находится в интерстициальной жидкости. В плазме 40% кальция связано с белками, в основном, с альбумином (связанная форма кальция), 15% — с кислыми органическими анионами (комплексная форма кальция), а остальной кальций свободен. Процент связанного кальция (СвСа) может быть оценён по эмпирической формуле:

$$\text{СвСа}(\%) = 0,8\text{А} (\text{г/л}) + 0,2\text{Г}(\text{г/л}) + 3$$

где: А — концентрация в плазме альбумина, а Г — глобулинов.

Количество общего кальция в плазме понижается при гипоальбуминемии, но это не оказывает влияния на содержание катиона кальция. Содержание ионизированного кальция в плазме находится в обратной зависимости от рН и от концентрации фосфат-аниона: гиперфосфатемия алкалоз способствуют появлению признаков гипокальциемии, хотя уровень общего кальция при этом не меняется. Ацидоз и гипофосфатемия, наоборот, повышают содержание ионизированного кальция в плазме [38].

Кальций экскретируется почками в количествах, составляющих, примерно, 0,15-0,3 г в сутки, причем этот процесс лишь при очень низких содержаниях кальция в диете определяется поступлением данного иона в организм. При нерезко сниженном, нормальном и избыточном насыщении диеты кальцием, между скоростью экскреции кальция с мочой и его содержанием в рационе нет строгого параллелизма. Поэтому, можно сказать, что собственно почечные механизмы, как сохранения кальция, так и выведения его избытка не обладают большой лабильностью. Они должны эффективно взаимодействовать с кишечными механизмами. Кальций реабсорбируется в почках в дистальной части канальцев (15%) и, в ещё большей мере - в проксимальной части (60%) и петле Генле (25%) [32,35,37].

Уровень ионизированного кальция в плазме регулируется взаимодействующими гормонами паратиреокальцином и кальцитонином, а также витамином D. Под их контролем, приблизительно 0,5 г кальция в сутки у взрослого индивида обменивается между скелетом и плазмой крови. Активная форма витамина D (1,25-дигидроксиголекальциферол) оказывает на кишечник, почки и кости несколько влияний, которые повышают всасывание кальция и фосфатов в экстрацеллюлярное пространство и обеспечивают регуляцию этих веществ по принципу отрицательной обратной связи. Витамин D обеспечивает всасывание фосфатов в кишечнике. Фосфаты обычно всасываются в кишечнике легко, но быстрое поступление больших количеств фосфатов в организм опосредовано витамином D. Возможно, это

является результатом прямого влияния 1,25-дигидроксиголекальциферола, хотя не исключено, что это вторичный эффект, связанный с абсорбцией кальция, когда кальций ведет себя как транспортный посредник фосфатов. Витамин D уменьшает экскрецию кальция и фосфатов в почке. Витамин D увеличивает всасывание кальция и фосфатов эпителиоцитами почечных канальцев, таким способом снижая выведение этих веществ с мочой. Однако это слабое влияние, и, возможно, оно не имеет большого значения в регуляции содержания этих веществ во внеклеточной жидкости [33,35,39].

У человека повышенная потребность в кальции в период роста, при беременности и лактации удовлетворяется путем усиления всасывания кальция в кишечнике вследствие, вероятно, увеличения активности 25(OH)D-1 α -гидроксилазы. В течение I и II триместров беременности содержание 1,25(OH) $_2$ D возрастает пропорционально увеличению концентрации витамин D-связывающего белка; уровень свободного 1,25(OH) $_2$ D не меняется. В течение же последнего триместра, когда происходит максимальная минерализация костей скелета плода, повышенная потребность в кальции удовлетворяется путем увеличения концентрации свободного 1,25(OH) $_2$ D, который в свою очередь усиливает всасывание кальция в кишечнике. Даже если всасывание не изменяется, витамин D усиливает минерализацию костей. Повторим: механизм этого явления неизвестен, возможно, он также связан со способностью 1,25-дигидроксиголекальциферола повышать транспорт ионов кальция через мембраны клеток (в частности, через мембраны остеобластов или остеоцитов [40,41]).

В последние годы отмечается рост заболеваемости детей рахитом в развитых странах мира [58, 59, 112, 131, 149]. В Российской Федерации, рахит встречается у 50-70% детей [1, 10, 16, 18, 19,22, 77, 92]. Демин В.Ф. (2001 г.) отмечает, что рахит легкой степени встречается у 100% детей.

В то же время рахит рассматривается как многофакторное заболевание, при котором возникает несоответствие между высокой потребностью растущего организма ребенка в солях кальция и фосфора и недостаточным развитием регуляторных систем, обеспечивающих поступление этих солей в ткани [1, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 86, 131,162].

В последние годы дефицит кальция прочно ассоциируется со снижением минеральной плотности кости - от обеспеченности кальцием в детстве зависит прогноз развития снижения минеральной плотности кости не только в этот период, но и во взрослом состоянии [1, 5, 24, 43, 59, 60, 62,82, 84, 85, 87, 108,].

К развитию рахита приводят неблагоприятные факторы как со стороны ребенка (нерациональное вскармливание, недоношенность, недостаточная двигательная активность, недостаточная инсоляция и др.), так и со стороны матери (возраст до 18 или старше 35 лет, несбалансированное питание беременной и кормящей женщины, экстрагенитальная патология, отсутствие витаминно-минеральной профилактики, вредные привычки и др.). Огромное значение имеют социальные факторы и экологическое неблагополучие [10, 46, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62,86, 87, 88, 89, 114, 128, 147, 162].

Дети представляют группу повышенного риска по формированию дефицита кальция и нарушений костного метаболизма, что связано с их интенсивным ростом [1, 49, 77, 110]. Особую категорию представляют недоношенные дети, дети с пренатальной гипотрофией, у которых метаболизм костной ткани характеризуется вялыми темпами ремоделирования [203, 308].

При рахите нарушается не только обмен кальция и фосфора, но и других микроэлементов (магния, калия, железа, цинка и др.) [306].

Уровень кальция в сыворотке крови в норме у детей составляет 2,24-2,74 ммоль/л, причем примерно половина от этого количества находится в ионизированной форме [25, 62]. Содержание кальция в моче находится в

прямой зависимости от его количества в пище. При сбалансированной диете его суточная экскреция с мочой у детей раннего возраста составляет 1,5-4,0 ммоль/сут. [47]. Как в грудном возрасте, так и в последующие возрастные периоды выведение кальция с мочой, превышающее 6 мг/кг/сут. следует рассматривать как гиперкальциурию [25, 47]. Снижение содержания кальция в моче определяется при низком его потреблении, при гипокальциемии, повышение – при остеопорозе, интоксикации витамином D, оксалурии [92]. Патологическое снижение или повышение уровня кальция в сыворотке крови и в моче также свойственно большому количеству состояний и заболеваний [116]. Значительное влияние на экскрецию кальция оказывает фосфор и магний, в частности, они снижают экскрецию кальция. Уменьшение выведения кальция с мочой может быть связано с накоплением минералов в костной и других тканях организма [62, 60].

Щеплягиной Л.А. с соавт. (2004 г.) определена диагностическая значимость суточной экскреции кальция и фосфора у детей дошкольного возраста. Относительное снижение экскреции минералов предшествует его активному использованию на построение костной ткани, а последующее относительное увеличение связано с выведением излишков минералов в периоды относительного замедления темпов роста. кости [110].

Алиментарная профилактика остеопатий и обеспечение нормального развития костной системы у детей не может сводиться только к дополнительному приему витамина D и кальция, а должна основываться на оптимизации потребления всего комплекса макро- и микронутриентов, так или иначе участвующих в сложных процессах остеогенеза и ремоделирования костной ткани .

В последние годы появились работы, посвященные изучению вопросов формирования кариеса у детей раннего возраста. Установлено, что одним из решающих факторов, обеспечивающих минерализацию костной ткани и зубов, является достаточное поступление кальция с пищей. Также, на

развитие кариеса оказывает влияние обеспеченность магнием, фосфором, фтором, йодом [1, 48, 77, 92, 105, 107]. Зарубежными исследователями выявлено, что йод действует в качестве орального антисептика, препятствуя развитию кариеса [113, 126, 155].

3. Йод в организме человека

3.1 Общая характеристика

Йод принадлежит к числу важнейших микроэлементов, принимающих участие в процессах обмена веществ. Общее содержание йода в организме взрослого человека составляет 20-30 мг, причем около 10 мг находится в щитовидной железе. В организме человека и животных йод присутствует как в виде неорганических соединений - йодидов, так и в составе органических веществ: белка тиреоглобулина, йодированных аминокислот - моноидтиронина, диодтиронина, триодтиронина и тироксина, а также промежуточных продуктов их метаболизма [2,3,4,8].

3.2. Физиологическая роль йода в организме человека

Основным источником йода для человеческого организма является пища, главным образом растительная. Продукты животного происхождения играют более скромную роль в обеспечении потребности организма в йоде. 85 - 95% йода человек получает с пищей, вода и атмосфера в сумме дают 5 - 15%. Йод поступает из кишечника в кровь или в неорганической форме - в виде йодидов, или в виде йодированных жирных кислот, йодсодержащих аминокислот. Неорганические соединения йода положительных степеней окисления при попадании в кишечник восстанавливаются до йодид-иона. Попавшие в ток крови йодид-ионы избирательно захватываются щитовидной железой и почками. Почки осуществляют выведение йода из организма. Таким образом, при введении в организм йода в виде йодид-иона значительная часть микроэлемента не достигает щитовидной железы. Этим в какой-то степени объясняется меньшая эффективность препаратов неорганического йода - йодидов и йодатов - по сравнению с органическими соединениями микроэлемента [42,43,44].

В щитовидной железе находятся ферментные системы, осуществляющие превращение йода из биологически неактивной формы (йодид-ион) в активную (тиреоидные гормоны) и поддерживающие динамическое равновесие между этими формами. На наружной поверхности клеточных мембран йодид-ион окисляется ферментом йодид-оксидазой до гипойодит-иона, который проникает через клеточную мембрану. В клетке гипойодит-ион восстанавливается под действием фермента йод-редуктазы до йодид-иона, который принимает участие в биосинтезе тиреоидных гормонов щитовидной железы. В циркулирующей крови около 75% йода находится в виде органических соединений, остальная часть йода представлена йодид-ионом. У здорового человека концентрация свободных тиреоидных гормонов в плазме крови очень низкая [46,47]. Более 90% органических соединений йода представлено тироксином, связанным со специфическими тироксинсвязывающими белками плазмы: альфа-глобулином, преальбумином и альбумином. Трийодтиронин также циркулирует в крови в связанном состоянии, но его связь с белками плазмы менее прочная. Кроме этих основных форм, в плазме крови в незначительном количестве присутствуют и другие йодированные компоненты: 2-монойодгистидин, 4-монойодгистидин, тироксамин и 4-окси-3,5-ди-йодфенилпировиноградная кислота. Эти вещества представляют собой промежуточные продукты метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы [167].

Исследования показали, что йодсодержащие гормоны содержатся в печени, почках, мозге, мышцах и пищеварительном тракте. Именно в этих органах в наибольшей степени нарушается обмен веществ при дисфункции щитовидной железы. Тиреоидные гормоны контролируют скорость обмена веществ, рост и развитие организма, метаболические процессы - общий белковый углеводный и жировой обмен; промежуточный жировой обмен жирных кислот, холестерина и фосфолипидов; превращение каротина в витамин А; промежуточный белковый обмен - накопление белка в тканях,

особенно в связи с гормонами роста, мобилизацию тканевых белков при неадекватном по калорийности питании; обмен витаминов, кальция, каротина; водный и электролитный обмен; функционирование всех систем организма; реакцию на лекарственные вещества; сопротивляемость инфекциям [4,48,49, 92,169, 170, 171, 172].

Рассмотрение физиологических функций йодсодержащих гормонов делает понятным этиологию и патогенез заболеваний, связанных с йодной недостаточностью. Наиболее распространенной клинической формой йодной недостаточности является эндемический зоб. Всемирная организация здравоохранения называет эндемический зоб одним из наиболее распространенных заболеваний, связанных с недостаточностью питания. Клинические проявления эндемического зоба - увеличение щитовидной железы за счет разрастания соединительной ткани. Усиленное разрастание соединительной ткани при участии тиреотропного гормона формирует зоб. Нарушения обмена липидов при йодной недостаточности приводят к повышению содержания холестерина в крови и провоцируют развитие атеросклероза. При понижении функции щитовидной железы атеросклероз развивается не только гораздо чаще, но и в более молодом возрасте [8,43,50]. Напротив, гормоны щитовидной железы останавливают развитие атеросклеротических симптомов и в определенной степени нормализуют деятельность сердечнососудистой системы. Клинические исследования показывают, что при лечении атеросклероза препаратами йода происходит снижение количества холестерина и нейтральных жиров в плазме крови [43]. Таким образом, профилактика йодной недостаточности одновременно является профилактикой атеросклероза и вызываемых им смертельно опасных заболеваний - инсультов, ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда.

Особенно велика потребность в йоде у беременных женщин и у кормящих матерей. В условиях нормального физиологического течения

беременности у женщин усиливается продуцирование гормонов щитовидной железы, что создает благоприятные условия для развития плода. В условиях йодной недостаточности щитовидная железа не способна синтезировать необходимое количество гормонов. Это является причиной различных форм патологических состояний – невынашивания беременности, мертворождения, токсикозов беременности, диспепсии, недостатка молока у матерей [51,52,57]. Тяжелые степени йодной недостаточности на этапе дифференциации эмбриона и органогенеза могут быть причиной необратимых психических нарушений - глухонемоты и кретинизма.

Распространенность йодного дефицита у детей в различных регионах Российской Федерации достаточно высока и составляет до 80% при разной степени йодной недостаточности [27, 28]. Дети грудного и раннего возраста относятся к группе повышенного риска развития йоддефицитных заболеваний в связи с интенсивными процессами физического и психомоторного развития [23, 53, 60, 96, 128, 130, 136]. Недостаточное йодное обеспечение повышает риск развития перинатального поражения ЦНС, рахита, анемии, способствует отставанию в развитии познавательной сферы, замедлению приобретения навыков и тонкой моторики, повышению частоты респираторной заболеваемости. Установлена прямая зависимость замедленных темпов роста, нарушения физического развития от степени йодной обеспеченности ребенка [30, 53, 171].

К дефициту йода в организме, помимо природной недостаточности, могут привести такие неблагоприятные факторы, как нерациональное вскармливание и питание, нарушение процессов всасывания в кишечнике, повышенные потребности в йоде, дисмикрэлементозы, прием медикаментозных препаратов и др. [1, 97, 98, 108]. Зарубежными и отечественными авторами установлено, что курение беременной и кормящей женщины усугубляет дефицит йода у ребенка и способствует раннему формированию отклонений в состоянии здоровья [108, 120].

В настоящее время информативным показателем, характеризующим йодную обеспеченность, является уровень экскреции йода с мочой. Показатель йодурии при адекватном потреблении йода составляет выше 100 мкг/л [27, 28].

Вопрос о необходимости профилактики и коррекции дефицита йода у детей грудного и раннего возраста долгое время оставался дискуссионным. В немногочисленных отечественных исследованиях показана необходимость применения калия йодида у детей первого года жизни, на фоне которой нормализуются ростовые процессы, психомоторное и речевое развитие [23, 53, 99, 109 138].

Таким образом, существуют определенные воззрения на физиологическую роль ряда макро- и микронутриентов в формировании и росте здоровой костной ткани у детей и подростков, и в связи с этим влияние на их физическое и нервно-психическое развитие с первых дней жизни. Установлены физиологические потребности во фторе, кальции, фосфоре и йоде для детей разного возраста. Однако отмечено, что обеспеченность минеральными веществами весьма гетерогенна и зависит от экологической обстановки, употребления определенных продуктов питания и питьевой воды.

В доступных нам литературных источниках недостаточно материалов по изучению обмена фтора у детей и подростков,

- отсутствуют сведения о влиянии низкой обеспеченности фтором на состояние здоровья детей, находящихся на разных видах вскармливания;
- нет работ, касающихся взаимосвязи обеспеченности между микроэлементами (фтором, кальцием и йодом и др.) матерей и их детей.

В этой связи появилась необходимость изучить региональные особенности обеспеченности фтором, в сочетании с рядом микроэлементов, способствующих формированию костной ткани у детей раннего возраста и их физическому и интеллектуальному развитию в динамике роста.

Глава 2

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральской государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Набор клинического материала осуществлялся на базах: ГКУЗ СО «Специализированный дом ребенка» (главный врач - Ефремов А.В.) и филиала № 4 (главный врач - Папулова Л.Г.), Поликлиника № 1 МБУ ДГБ № 16 (главный врач - Самарцев А.А.), Поликлиника № 1 (отделение № 2) МУ ДГБ № 15 (главный врач – Макарова Ю.А.), ООО «Урал Форамед» - Поликлиника «Ваш семейный доктор» (главный врач - Золотой М.Ф.) путем безвыборочного, случайного метода; дети были сопоставимы по возрасту и полу.

Критериями включения явились:

- дети в возрасте 1 мес. до 3 лет, воспитывающиеся в Доме ребенка и в условиях семьи
- отсутствие острых и хронических заболеваний на момент обследования.

Критерии исключения:

- дети с врожденным или транзиторным гипотиреозом
- дети с заболеваниями мочевыделительной системы
- дети-инвалиды
- дети с грубой органической патологией, в том числе с фетальным алкогольным синдромом
- дети с массой тела при рождении ниже 2500 г. и длиной тела ниже 47 см

Клинические наблюдения (включая комплексную оценку состояния в динамике роста) и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 95 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. По возрастному признаку дети распределились следующим образом: до 1 года – 51 ребёнок (53,7%), от 1 до 3 лет – 44 ребёнка (46,3%). Распределение по половому признаку было следующим: девочки составили 42 ребёнка (41,3%), мальчики – 53 ребёнка

(58,7%). При оценке уровня здоровья и нутритивного статуса дети были разделены на две группы: на естественном вскармливании – 43 ребёнка (45,3%) и на искусственном вскармливании – 52 ребёнка (54,7%). Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, разделены на подгруппы – дети из семей (n =20) и дети-воспитанники дома ребёнка (n=32).

В работе нами были использованы методы клинического наблюдения за детьми, экспертной оценки медицинской документации: у воспитанников дома ребёнка - форма № 112-1/у-00-«Медицинская карта ребёнка», у детей, воспитывающихся в домашних условиях форма - № 112-у – «История развития ребёнка».

Также при обследовании анализировались данные анамнеза:

1. Развитие ребёнка с особенностями онтогенеза:

- течение настоящей беременности (наличие гестоза, угрозы невынашивания, острых респираторных инфекций, инфекций урогенитального тракта, обострения хронических заболеваний, витаминпрофилактика в период беременности, наблюдение в женской консультации в период беременности)
- течение интранатального периода (срок родоразрешения, характер родоразрешения, наличие патологических состояний в родах, диагноз при рождении, медикаментозная терапия в родах и раннем послеродовом периоде)
- особенности постнатального периода (антропометрические показатели при рождении и в динамике развития, нервно-психическое развитие, наличие перенесённых инфекционных и соматических заболеваний, медикаментозная терапия, в том числе витаминпрофилактика).

2. Характер вскармливания в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2011 г.)

3. Питание беременной и кормящей матери с учетом питьевой воды, используемой в питании.

Комплексная оценка здоровья детей проводилась в соответствии с приказом № 621 МЗ РФ «О комплексной оценке состояния здоровья детей» (2003).

При клиническом осмотре оценивался объективный статус детей с выявлением симптомов микронутриентной недостаточности (бледность и сухость кожи, хейлит, ангулярный стоматит, исчерченность и ломкость ногтевых пластин) и дефицита фтора и кальция (деформации костей черепа, запаздывание сроков прорезывания молочных зубов, дефекты развития эмали зубов, признаки кариеса, развернутая нижняя апертура грудной клетки, рахитические «четки», «браслеты», «нити жемчуга», варусная или вальгусная деформации нижних конечностей).

Проводилась оценка физического развития с определением уровня биологической зрелости, морфофункционального статуса. В качестве показателей, характеризующих уровень биологической зрелости использовались: длина тела, помесячные прибавки длины тела, уровень нервно-психического развития, сроки развития прорезывания молочных зубов. Морфофункциональный статус оценивался на основании массы тела, помесячных прибавок массы тела, окружности головы, окружности грудной клетки. Физическое развитие определялось согласно требованиям методических рекомендаций – региональные стандарты «Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет», 2002 [58]. Нервно-психический статус (до 3-х лет) был в соответствии с рекомендациями К.Л. Печоры и Э.Л. Фрухт (1996 г.) по избранным линиям в декретированные сроки.

Данные о заболеваемости детей были получены путем выкопировки сведений из медицинской документации. Анализ заболеваемости проводился согласно «Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра».

Основными параклиническими методами обследования детей явились:

1. Изучение показателей периферической крови.

2. Определение биохимических показателей сыворотки крови с исследованием концентрации общего белка и белковых фракций, концентрации мочевины и глюкозы крови, щелочной фосфатазы.

3. Исследование общего анализа мочи.

4. Определение уровня экскреции фтора с мочой в разовой утренней пробе.

5. Определение уровня экскреции кальция с мочой с подсчетом кальций-креатининового индекса.

6. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

7. Сонографическое исследование головного мозга у детей первого года жизни.

8. Осмотр детей в декретированные сроки врачами-специалистами: невропатолог, хирург-ортопед, стоматолог, окулист. По показаниям консультации кардиолога, отоларинголога, генетика, эндокринолога, инфекциониста.

Особую группу составили 10 пар «мать-дитя» с проведением клинико-анамнестического исследования и определения уровней фтора и кальция в грудном молоке и моче матери и ребенка.

Оценка экскреции фторида в биологических жидкостях проводилось с помощью фторселективного электрода (иономер «Анион 4100», НПФ «Инфраспак-Аналит», г. Новосибирск) с твердой мембраной из монокристалла лантана с добавлением европия для абсорбции ионов фтора. К исследуемым образцам мочи добавляли раствор буфера БРОИС в соотношении 1 : 1. Электроды опускались в полученный раствор и перемешивались 5 – 7 минут. Регистрируемая разность потенциалов пропорциональна концентрации ионов фтора. Нормальные величины фтора в грудном молоке составляют 0,005 – 0,1 мг/л, уровень экскреции фтора с мочой - 0,5 – 0,7 мг/л [51, 170].

Уровень экскреции кальция в грудном молоке и с мочой определялся по унифицированному колориметрическому методу с использованием

боратного буфера и хромогена (Кат. № В 18.01 – 200 мл). Измерялась оптическая плотность реакционной смеси против контрольной пробы в кюветах с длиной оптического пути 5 мм при длине волны 570 нм на стандартном ФЭКе. Нормальные величины содержания кальция в биологических жидкостях колеблются от 1,5 до 4,0 ммоль/л [25].

Для подсчета кальций-креатининового коэффициента проводилось определение концентрации креатинина в моче методом, основанным на реакции Яффе с депротеинизацией (Кат. № В 04.02 – 200, Кат. № В 04.12. – 500). Пробы мочи разводились дистиллированной водой в соотношении 1 : 99, смешивались с реагентом. Проба фотометрировалась на стандартном ФЭКе при длине волны 505 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 5 мм. Нормальные величины креатинина в моче составляют 8,8 – 13,3 ммоль/л, кальций-креатининового коэффициента - находятся в пределах менее 0,5 [2, 4, 25, 77, 92].

Экскреция йода в моче определялась церий-арсенидовым методом в микропланшетном формате (реакция Кольтгоффа-Сэнделла) в разовой порции мочи. Результаты реакции считаны в кинетическом режиме на спектрофотометре MultisCan Plus EX. Полученные результаты распределялись от наибольшего к наименьшему значению, с определением медианы йодурии [39].

Анализ рациона питания детей из семей проводился путем анкетирования и опроса родителей. Питание и вскармливание детей в условиях Дома ребенка оценивались расчетным методом по составляемым ежедневно на пищеблоке меню-раскладкам с перечислением блюд, приготовленных в течение дня. Это позволило оценить разнообразие питания, своевременность введения блюд и продуктов прикорма в питание детей первого года жизни и дать подробную характеристику суточного рациона ребенка по основным показателям: энергетической ценности, содержанию белков, жиров, углеводов. Данные, полученные расчетным методом, сравнивали с физиологическими нормами питания для детей

каждой возрастной группы в соответствии с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08), утвержденными 18 декабря 2008 г. и «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2011 г.)

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования проведены в клинической и биохимической лабораториях МБУ ДГБ № 16 (зав. – к.м.н. Самарцев А.А.), ООО «Урал Форамед» - Поликлиника «Ваш семейный доктор» (зав. – Ермолина О.В.), Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (зав. – д.м.н., профессор Цвиренко С.В.), Лаборатории экопатологии МБУ ДГБ № 16 (зав. – к.м.н. Самарцев А.А.), Федеральном бюджетном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (директор – д.м.н., профессор Гурвич В.Б.), МУ «Клинико-диагностический центр» (гл. врач – д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, заслуженный врач РФ Бейкин Я.Б).

Результаты проведенных исследований подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерных программ Microsoft Excel XP, SPSS 12.0, STATISTICA 6.0. Вычислялись: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t), а для признаков с непараметрическими величинами – критерий Манна-Уитни. Значимость различий между относительными величинами оценивалась путем расчета критерия χ^2 с поправкой Йетса и двусторонним критерием Фишера. Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент

корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [93] .

Глава 3

Клиническая характеристика обследованных детей грудного и раннего возраста, находящихся на различных видах вскармливания

3.1. Характеристика особенностей онтогенеза и физического развития обследованных детей

Нами обследовано 95 детей раннего возраста, находящихся на различных видах вскармливания. При этом 43 ребенка (45,3 %) находились на естественном (I группа), а 52 ребенка (54,7 %) - на искусственном вскармливании (II группа); в числе последних 32 ребенка воспитывались в условиях дома ребенка и 20 детей были из семей. Также нами обследовано 10 пар «мать-дитя». Анализировались данные анамнеза жизни, оценивался объективный статус детей с проведением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследований.

При оценке особенностей антенатального периода установлено, что нормальное течение беременности наблюдалось лишь у 14,7 % женщин. Нами выявлено, что наиболее часто у матерей встречались урогенитальные инфекции (26,3 %), гестозы беременности (10,5 %), анемии (8,4 %), хроническая фетоплацентарная недостаточность (5,3 %) (таблица 1):

Таблица 1

Особенности течения антенатального периода у обследованных детей

Неблагоприятные факторы	Дети, находящиеся на естественном вскармливании		Дети, находящиеся на искусственном вскармливании		Все обследованные дети	
	Абс.ч. n=43	%	Абс.ч. n=52	%	Абс.ч n=95	%
Урогенитальные инфекции	8	18,6	17	32,7	25	26,3

Отягощенный акушерский анамнез	4	9,3	15	28,8	19	20,0
Гестоз	5	11,6	5	9,6	10	10,5
Анемия	6	14,0	2	3,8	8	8,4
ХФПН	-	-	5	9,6	5	5,3
Острые респираторные вирусные инфекции	4	9,3	-	-	4	4,2
Хроническая соматическая патология:						
- хр.пиелонефрит	2	4,7	2	3,8	4	4,2
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит)	3	6,9	-	-	3	3,2
Резус-конфликт	1	2,3	-	-	1	1,1
Токсикомания/наркомания /никотин.зависимость	-	-	2	3,8	2	2,2
Течение беременности без осложнений	10	23,3	4	7,7	14	14,7

Это, по-видимому, способствовало задержке внутриутробного развития, формированию функциональной незрелости и нарушению формирования депо микроэлементов плода.

Также необходимо заметить, что более низкая распространенность патологии беременности у женщин из второй группы объясняется тем, что женщины в подавляющем большинстве случаев во время беременности не наблюдались и не обследовались, поэтому гинекологический и акушерский анамнез таких матерей установить невозможно.

Как видно из таблицы 2, примерно десятой части женщин потребовалось оперативное родоразрешение (кесарево сечение), что в свою

очередь, ухудшало течение интранатального периода и отрицательно влияло на дальнейший рост и развитие детей.

Таблица 2

Особенности течения интранатального и неонатального периода
у обследованных детей

Неблагоприятные факторы	Дети, находящиеся на естественном вскармливании и (P1)		Дети, находящиеся на искусственном вскармливании и (P2)		P1:P2	Все обследованные дети	
	Абс.ч. n=43	%	Абс.ч. n=52	%		Абс.ч. n=95	%
Преждевременные роды	1	2,3	10	19,2	<0,01	11	11,6
Оперативные роды	3	6,9	4	7,7	-	7	7,4
Обвитие пуповины	2	4,6	3	5,8	-	5	5,3
Длительный безводный период	-	-	1	1,9	0,00	1	1,1
Стимуляция родовой деятельности	1	2,3	1	1,9	-	2	2,2
Домашние роды	1	2,3	1	1,9	-	2	2,2
Длительный безводный период	-	-	1	1,9	0,00	1	1,1
Предлежание плода	1	2,3	2	3,85	-	3	3,3

Таблица 3

Патология детей грудного и раннего возраста, находящихся на различных видах вскармливания

Патология	Дети, находящиеся на естественном вскармливании		Дети, находящиеся на искусственном вскармливании		P1:P2	Все обследован- ные дети	
	Абс. n=43	%	Абс. n=52	%		Абс. n=95	%
Патология желудочно- кишечного тракта (функциональные нарушения кишечника, дисбиоз, ферментативная недостаточность)	22	51,2	50	96,2	<0,05	72	75,8
Рахит	13	30,2	23	44,2	<0,05	36	37,9
Симптомы ПП ЦНС:							
- гипертензионно- гидроцефальный синдром	1	2,3	3	5,8	<0,05	4	4,2
- миотонический синдром	2	4,6	6	11,5	<0,05	8	8,4
- пирамидная недостаточность	2	4,6	3	5,8	-	5	5,3
- ишемическое поражение ЦНС	1	2,3	11	21,2	<0,01	12	12,6
Всего:	6	14,0	23	44,2	<0,05	29	30,5
ОРВИ	-	-	22	42,3	0,00	22	23,2

Анемия	-	-	9	17,3	0,00	9	9,5
Пупочная грыжа	2	4,6	2	3,8	-	4	4,2
Физиологическая незрелость	2	4,6	5	9,6	<0,05	7	7,4
Гипербилирубинемия	4	9,3	1	1,9	-	5	5,3
Тимомегалия	1	2,3	3	5,8	<0,05	4	4,2
Гипотрофия	2	4,6	1	1,9	-	3	3,3

Обращает на себя внимание высокая распространенность патологии желудочно-кишечного тракта (75,8 %), рахита (37,9 %), ПП ЦНС (30,5 %), частых ОРВИ на 1 году жизни (23,2 %), и анемии (9,5 %). Это можно объяснить неблагоприятным течением ante- и интранатального периода ($p<0,01$) и отсутствием медицинского наблюдения за течением беременности у большинства матерей детей из дома ребенка.

Следует особо отметить наличие наиболее часто выявляемых патологических симптомов со стороны костно-мышечной системы (таблица 4).

Таким образом, вне зависимости от вида вскармливания, у обследованных детей были выявлены признаки дефицита фтора и кальция. Особое внимание обращало на себя поражение молочных зубов: у 37,9 % отмечается позднее прорезывание зубов, у 11,6 % - потемнение зубной эмали, а у 1,1 % выявлен кариес. Сравнивая обе группы, можно также отметить, что у детей, находящихся на грудном вскармливании дефицит фтора и кальция встречался достоверно реже ($p<0,01$).

Характер симптомов поражения костно-мышечной системы у
обследованных детей раннего возраста

Симптомы	Дети, находящиеся на естественном вскармливании (n=43) P1		Дети, находящиеся на искусственном вскармливании (n=52) P2		Все обследован- ные дети (n=95)		P ₁ :P ₂
	Абс.	%	Абс.	%		%	
Симптомы остеоидной гиперплазии: -увеличение лобных и теменных бугров	6	14,0	5	9,6	11	11,6	
рахитические четки	6	14,0	1	1,9	7	7,4	<0,05
Симптомы остеомалации: -податливость краев большого родничка	-	-	1	1,9	1	1,1	-
-уплощение затылка	3	6,9	11	21,2	14	14,7	<0,05
Синдром остаточных явлений рахита развернутая нижняя апертура	8	18,6	22	42,3	30	31,6	<0,05

грудной клетки -деформация нижних конечностей -Гаррисонова борозда	2	4,6	6	11,5	8	8,4	<0,05
Позднее прорезывание молочных зубов	8	18,6	28	53,8	36	37,9	<0,05
Потемнение эмали молочных зубов	2	4,6	9	17,3	11	11,6	<0,05
Кариес	-	-	1	1,9	1	1,1	=0,00

Проведенный анализ историй развития детей показал, что рахит был диагностирован только у 5 детей, находящихся на естественном вскармливании, и у 12 детей, находящихся на искусственном вскармливании, в то время как по данным объективного обследования, проведенного нами, рахит обнаружен у 19 детей первой группы и у 35 детей второй группы.

Кроме того, при проведении общего осмотра практически у половины детей отмечались симптомы интоксикации в виде бледности, сухости кожи, параорбитального или периорального цианоза, симптомов «грязных» локтей и коленей, «двухцветной» кожи у 47,4 %, у 20, 0 % - проявления атопического дерматита. Среди жалоб родителей отмечались повышенная возбудимость и беспокойный сон у 5,3 %, функциональные нарушения кишечника в виде запоров у 4,2 % детей.

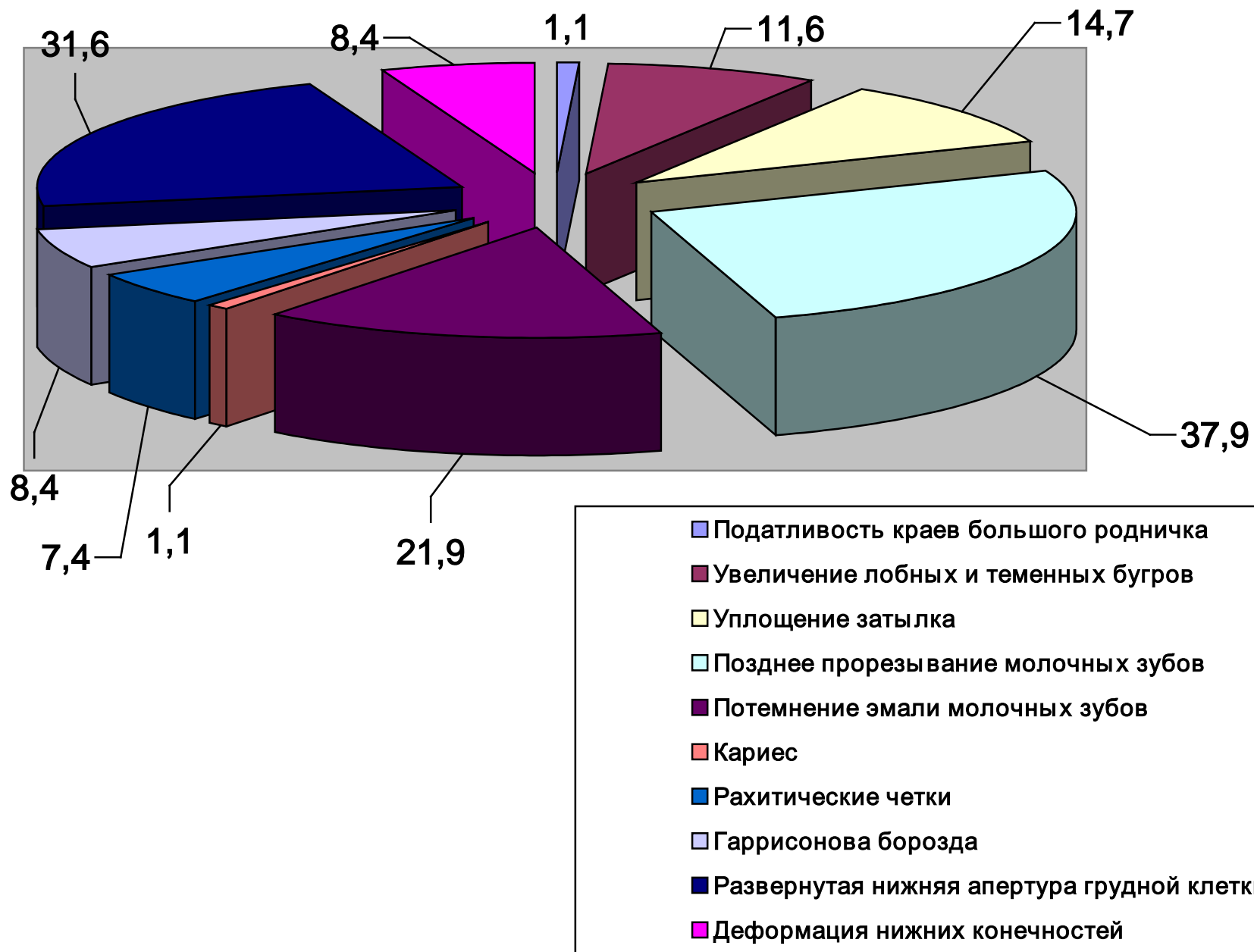


Рисунок 1 Характер симптомов поражения костно-мышечной системы у обследованных детей раннего возраста

Нами проведена оценка нутритивного статуса с изучением ряда показателей, в том числе физического развития детей в зависимости от вида вскармливания.

При оценке уровня физического развития детей, находящихся на естественном вскармливании, установлено преобладание детей с уровнем физического развития, соответствующим паспортному возрасту (74,4 %). Часть детей (16,3 %) отставала по уровню биологической зрелости за счет снижения длины тела и замедления сроков прорезывания зубов; а 9,3 % детей опережали паспортный возраст за счет увеличения длины тела (табл. 5). При этом морфофункциональный статус детей в большинстве случаев был гармоничным (76,8 %). Дисгармоничность развития определялась за счет дефицита массы тела, который регистрировался у 11,6 % детей. Резко дисгармоничный морфофункциональный статус был выявлен у 11,6 % детей, при этом в 4,7 % случаев он был обусловлен дефицитом, а в 7,0 % - избытком массы тела.

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании и воспитываемые в условиях семьи, в подавляющем большинстве имели физическое развитие по уровню биологической зрелости, соответствующее паспортному возрасту (90,0 %). Морфофункциональный статус детей в половине случаев (50,0 %) был гармоничным. Дисгармоничный морфофункциональный статус выявлялся у 35,0 % детей и был обусловлен также дефицитом массы тела; резко дисгармоничный – у 15,0 % (в 5,0 % за счет дефицита и в 10,0 % за счет избытка массы тела).

При оценке уровня физического развития воспитанников домов ребенка отмечалось преобладание детей с низкими показателями: 30 детей (93,8 %) имели физическое развитие, отстающее от паспортного возраста. Отставание физического развития по уровню биологической зрелости происходило за счет низкой длины тела детей, отставания в уровне нервно-психического развития и замедления сроков прорезывания зубов. Большинство детей при этом имели дисгармоничный (37,4 %) и резко

дисгармоничный (31,3 %) морфо-функциональный статус вследствие дефицита массы тела.

Обращает внимание, что среди группы детей, находящихся на искусственном вскармливании, независимо от условий воспитания, нами не выявлено ни одного ребенка с опережающими темпами физического развития.

Среди факторов риска задержки темпов физического развития необходимо отметить наличие урогенитальных инфекций ($r=+0,51$, $p<0,01$), ОАА ($r=+0,48$, $p<0,01$), хронических токсикоманий ($r=+0,48$, $p<0,01$), гестозов ($r=+0,37$, $p<0,05$) и ХФПН ($r=+0,35$, $p<0,01$) у матерей во время беременности. Также выявлена корреляционная взаимосвязь между частотой преждевременных родов ($r=+0,55$, $p<0,01$), и отставанием детей в физическом развитии.

Показатели физического развития обследованных детей

Физическое развитие	Дети, находящиеся на естественном вскармливании (n=43) P1		Дети, находящиеся на искусственном вскармливании (n=52)				Все обследованные дети (n=95)		P ₁ :P ₂	P ₁ :P ₃	P ₂ :P ₃
			«Домашние» дети n=20 P2		Дети из дома ребенка n=32 P3						
	Абс.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
По уровню биологической зрелости											
Соответствует паспортному возрасту	32	74,4	18	90,0	2	6,2	52	54,7	<0,01	<0,01	<0,01
Отстает от паспортного возраста	7	16,3	2	10	30	93,8*	39	41,1	<0,05	<0,05	<0,01
Опережает паспортный возраст	4	9,3	-	-	-	-	4	4,2	=0,00	=0,00	-

3.2. Характеристика лабораторно-инструментальных показателей у обследованных детей

Результаты общего анализа крови обследованных детей, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика некоторых показателей общего анализа крови обследованных детей

Показатель	Дети первого года жизни n=51		Дети в возрасте с 1 до 3 лет n=44	P1 : P2
	Дети, находящиеся на естественном вскармливании (n=25) P1	Дети, находящиеся на искусственном вскармливании (n=26) P2		
RBC (эритроциты), $\times 10^{12}/л$	$4,25 \pm 0,09$ $\sigma = 0,42$	$3,09 \pm 0,07$ $\sigma = 0,33$	$4,54 \pm 0,08$ $\sigma = 0,21$	p<0,05
HbC (гемоглобин), г/л	$124 \pm 0,74$ $\sigma = 5,39$	$111,47 \pm 0,02$ $\sigma = 2,34$	$130,23 \pm 0,54$ $\sigma = 3,45$	p<0,05
WBC (лейкоциты), $\times 10^9/л$	$9,08 \pm 0,24$ $\sigma = 1,07$	$9,1 \pm 0,04$ $\sigma = 0,05$	$10,01 \pm 0,14$ $\sigma = 1,02$	-
GRA (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), %	$50,56 \pm 1,64$ $\sigma = 7,35$	$51,7 \pm 1,77$ $\sigma = 4,31$	$47,22 \pm 2,33$ $\sigma = 4,57$	p<0,05
LYM (лимфоциты), %	$42,91 \pm 1,59$ $\sigma = 7,11$	$47,00 \pm 1,99$ $\sigma = 5,34$	$44,12 \pm 1,46$ $\sigma = 5,55$	p<0,05

MON (моноциты), %	6,53 ± 0,15 σ = 0,67	7,27 ± 0,23 σ = 0,78	6,77 ± 0,35 σ = 0,23	p < 0,05
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	----------

У детей на искусственном вскармливании, вне зависимости от социального статуса, выявлено статистически достоверное снижение содержания эритроцитов и гемоглобина по сравнению с нормативным значением и в отличие от детей, находящихся на естественном вскармливании.

По результатам биохимического анализа крови установлено содержание общего белка, глюкозы и β-липопротеидов (таблица 7).

Таблица 7

Биохимические показатели крови у детей дома ребенка

Показатель	Дети, находящиеся на естественном вскармливании n=43	Дети, находящиеся на искусственном вскармливании n=52	Нормативное значение (А.В. Мазурин, И.М. Воронцов, 2001)
	1	2	
Общий белок, г/л	67,44 ± 0,21* σ=1,19	59,80 ± 0,2* σ=1,43	1 мес. – 1 год 51,0 – 73,0 2 – 5 лет 60,0 – 75,0
min/max	62,0 – 71,0	58,0 – 61,0	
Глюкоза, ммоль/л	3,30 ± 0,02* σ=0,12	3,76 ± 0,04* σ=0,31	3,3 – 5,6
min/max	3,1 – 3,7	3,4 – 4,7	
β- липопротеиды, г/л	2,41 ± 0,03* σ=0,18	2,20 ± 0,01* σ=0,11	2,13 – 3,76
min/max	2,25 – 2,87	2,10 – 2,43	

* p 1-2 < 0,05

Таким образом, дети, находившиеся на естественном вскармливании, имели лучшую обеспеченность по основным нутриентам.

Показатели общего белка, глюкозы, β -липопротеидов в биохимическом анализе крови у детей дома ребенка, свидетельствовали о их соответствии только нижнему уровню возрастных нормативных значений.

Всем обследуемым детям было проведено копрологическое исследование, результаты которого показали, что большинство детей на искусственном вскармливании имели признаки ферментативной недостаточности и дисбиоза кишечника (82,3% и 70,2% соответственно). В то же время, только у трети детей (30,1%), получавших материнское молоко, выявлены патологические изменения в копрологическом исследовании.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости практически все дети на естественном вскармливании не имели существенных отклонений. В то время как у 70,7% детей на искусственном вскармливании отмечалось увеличение правой доли печени. Реактивные изменения поджелудочной железы обнаружены у 42,2%, деформация желчного пузыря у 25,1% детей, изменение чашечно-лоханочной системы почек выявлено у 38,9% детей.

По результатам диспансеризации детей врачами-специалистами найдено, что большинство детей, получающих искусственное вскармливание (93,4%) состояли на диспансерном учёте у невролога по поводу перинатального поражения центральной нервной системы и задержки нервно-психического развития. Основной контингент таких детей составляли воспитанники дома ребенка, имевшие в анамнезе неблагоприятное течение ante- и интранатального периодов развития. Дети, получавшие грудное молоко, достоверно реже имели задержку нервно-психического развития ($p < 0,05$).

Глава 4

Характеристика минерального обмена у обследованных детей

4.1. Состояние обеспеченности фтором детей грудного и раннего возраста

Для объяснения полученных результатов могут быть полезны знания механизма обмена фтора с костной и зубной тканью.

Так как основной структурообразующей единицей костного и зубного апатита (биологического), $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$, является кальций, то интересно представить механизм метаболизма фтора во взаимосвязи с тем для кальция.

Допустим, что в кровеносной системе, питающей костную и зубную ткань и отводящей продукты ее распада, фтор и кальций присутствуют в виде ионов: анионов F^{-1} и катионов Ca^{2+} соответственно. Так как создаваемый электролит будет сильно разбавленным, то все процессы, связанные с ионами, будут происходить в приповерхностном и поверхностном слоях биологического апатита.

Известно, что в водожидкостных средах анионы фтора имеют большую подвижность (0,975 при $\mu = 5 \cdot 10^{-4}$ и 0,76 при $\mu = 1 \cdot 10^{-1}$), чем катионы кальция (0,905 при $\mu = 5 \cdot 10^{-4}$ и 0,405 при $\mu = 1 \cdot 10^{-1}$ [60]. Поэтому в силу того, что ионы фтора и кальция обладают разноименными зарядами, присутствие фтора может ускорять перемещение кальция по поверхности биологического апатита. Кроме того, анион фтора, меньший по ионному радиусу, чем катион кальция ($r_{\text{F}^{-1}} = 0,115 \div 0,119$ нм и $r_{\text{Ca}^{2+}} = 0,114 \div 0,187$ нм) [по разным химическим литературным источникам], должен обладать относительно большей электростатической силой, и поэтому может в некоторый момент времени создавать дополнительные центры притяжения при поверхности биологического апатита для ионов кальция. По причине сложности процессов в человеческом организме обмен фтора и кальция с биологическим апатитом, очевидно, многостадийный (поступление ионов к

апатитовой матрице, адсорбция, диффузия по поверхности и в матрицу, образование соединений). И тогда такое взаимодействие ионов фтора и кальция будет положительным для удержания их при поверхностном слое биологического апатита. Последнее может ускорять начальную стадию заполнения указанными ионами соответствующих структурных дефектов апатита, не обязательно равномерно распределенных из-за небольшого количества его поверхностных молекул, которые одновременно участвуют в данном процессе.

Известно, что подвижное равновесие между минерализацией и деминерализацией костной и зубной ткани возможно при условии поступления в организм необходимого, определяемого суточными возрастными нормами, количества макро- и микроэлементов (например, Ca, P, F). В противном случае, равновесии, очевидно, будет смещаться в сторону потери массы минерализованной ткани.

Несмотря на то, что кальций и фтор не являются антагонистами, но, исходя из их физико-химических свойств, можно предположить разное влияние избытка фтора и кальция на состояние костной и зубной тканей. Если иметь в виду присутствие в крови катионов Ca^{2+} , анионов F^{-1} и радикалов PO_4^{3-} , то в случае кальция избыток его поступления в организм должен привести по Закону действия масс к увеличению щелочности крови. Однако, человеческий организм стремится поддерживать значения pH жизненно важной жидкости и ее плазмы на определенном уровне: $\text{pH}_{\text{среднее}}$ в обоих случаях равно 7,4 [105] в отличие от чередования связанного с жизнедеятельностью бактерий полости рта кислого и щелочного состояния для слюны, омывающей зубную эмаль. Поэтому можно предположить, что избыток кальция или отводится непосредственно, или уже после распада вероятного CaF_2 – относительно малорастворимого соединения ($\text{PK} \sim 10^{-11}$ [60]), которое может образовываться на поверхности апатитовой ткани при избытке кальция. Образование CaF_2 , очевидно, первоначально будет оттягивать фтора на себя, но (в дальнейшем в силу относительной

ограниченности кровоснабжения апатитовой матрицы) почти одновременно из-за дефектности CaF_2 по подрешетке фтора может способствовать более быстрому продвижению и проникновению анионов фтора в биологический апатит. Более вероятен вариант когда катионы избыточного кальция будут образовывать с группами PO_4^{3-} достаточно плотные и плохо растворимые фосфаты (например, для $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ПР $\sim 10^{-29}$ [52], плотность = 3,14). Таким образом, переизбыток кальция не должен приводить к заметному изменению плотности биологического апатита (плотность $3,2 \div 3,4 \text{ г/см}^3$).

Известно, что избыток поступления фтора в организм сопровождается резорбцией костной и зубной ткани. Это может быть результатом захвата и связывания избыточными анионами фтора катионов кальция с нарастанием образования относительно неустойчивого к водожидкостному растворителю CaF_2 , и, таким образом, к дальнейшему выводу кальция из организма. С другой стороны, при значительном превышении над нормой поступления фтора в силу неравномерности распределения анионов F^- по поверхности биологического апатита увеличивается вероятность возникновения, в основном на его основе, островков фторсодержащих соединений с высокой концентрацией фтора. Указанные соединения, имея высокий ПР (например, для CaFPO_3 ПР $\sim 10^{-3}$, плотность = 3,14 ед.) по сравнению с тем же для апатита (плотность = 5 ед.) (для $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ ПР $\sim 10^{-58}$ [52]) будут интенсивно рассасываться. Тогда катионы кальция как продукты распада биологического апатита, приобретая в этом случае довольно высокую активность, обусловленную незначительным содержанием, легче будут образовывать фосфаты. В результате двух указанных процессов можно получить области гипо – или гиперминерализации, присутствие которых отмечается в литературе при рассмотрении минерализованной ткани в случае заболевания человека флюорозом [90, 91].

Понятно, что представленные схемы возможного механизма обмена для фтора и кальция с костным и зубным апатитом являются качественными и сильно упрощенными, так как содержат много допущений. И этот вопрос

требует специального исследования. Однако, на основании данных схем, принимая во внимание незначительное содержание кальция и фтора в других тканях человеческого организма, можно заключить следующее. Содержания фтора и кальция, выделенных из организма с мочой, должны определяться характером механизма метаболизма указанных элементов, зависящим от условий распределения и концентрации их ионов, доставляемых гематогенным путем, в приповерхностном слое биологического апатита. Возможные аномалии в ходе соотношений выделившихся фтора и кальция с мочой могут определяться сменой характера механизма обмена в зависимости от концентрации ионов кальция и фтора в крови. Метаболизмы кальция и фтора представляются взаимосвязанными между собой. При определенных концентрациях фтора последний может повышать минерализацию костной и зубной ткани, способствуя внедрению кальция.

Сделанные выводы можно отнести к особенностям метаболизма фтора при формировании зубной и костной тканей.

Учитывая данные анамнеза жизни, объективного и параклинического обследования, проведено исследование состояния обеспеченности фтором детей раннего возраста. Высокая частота встречаемости симптомов поражения костно-мышечной системы является клиническим проявлением дефицита фтора в организме ребенка. Количество фтора в организме зависит, главным образом, от содержания его в скелете и твердых тканях зубов.

Состояние обеспеченности фтором оценивалось по уровню экскреции фтора с мочой. Ранее определены нормативные, референсные показатели фтора в моче 0,5 – 0,7 мг/л [170].

При оценке уровня обеспеченности фтором детей, находящихся на естественном вскармливании, выявлено, что большинство детей имели низкий уровень фторурии, который в среднем равнялся $0,27 \pm 0,018$ мг/л.

Экскреция фтора с мочой у женщин в диаде «мать-дитя» составила $0,72 \pm 0,02$ мг/л, причем у 40 % кормящих матерей уровень фторурии оказался низким ($0,19 \pm 0,01$ мг/л), а у 60 % женщин уровень обеспеченности фтором

находился в пределах нормы и выше и, в среднем среди них, составил $1,05 \pm 0,04$ мг/л (таблица 8):

Таблица 8

Уровень фторурии у кормящих женщин (n = 10):

Экскреция фтора (моча), мг/л	Абс.ч.	%
Нормальный (0,5 – 0,7 мг/л)	3	30
Повышенный (0,7 – 2,0 мг/л)	3	30
Пониженный (0,07 – 0,5 мг/л)	4	40
Медиана	0,72 мг/л	

Параллельно нами исследован уровень фтора в грудном молоке кормящих женщин пары «мать-дитя». Как видно из таблицы 9, ни одна из обследованных женщин не имела низкого уровня фтора в грудном молоке ($0,09 \pm 0,004$ мг/л). При этом отмечалась прямая корреляционная связь между экскрецией фтора с грудным молоком и мочой у кормящих женщин ($r=+0,53$; $p<0,05$).

Таблица 9

Уровень фтора в грудном молоке у обследованных женщин пары «мать-дитя» (n = 10)

Уровень фтора в грудном молоке, мг/л	Содержание фтора в грудном молоке, мг/л	%
Нормальный (0,005 – 0,1 мг/л)	6	60
Повышенный (0,1 – 0,14 мг/л)	4	40
Пониженный (менее 0,005 мг/л)	-	-
Медиана	0,09 мг/л	

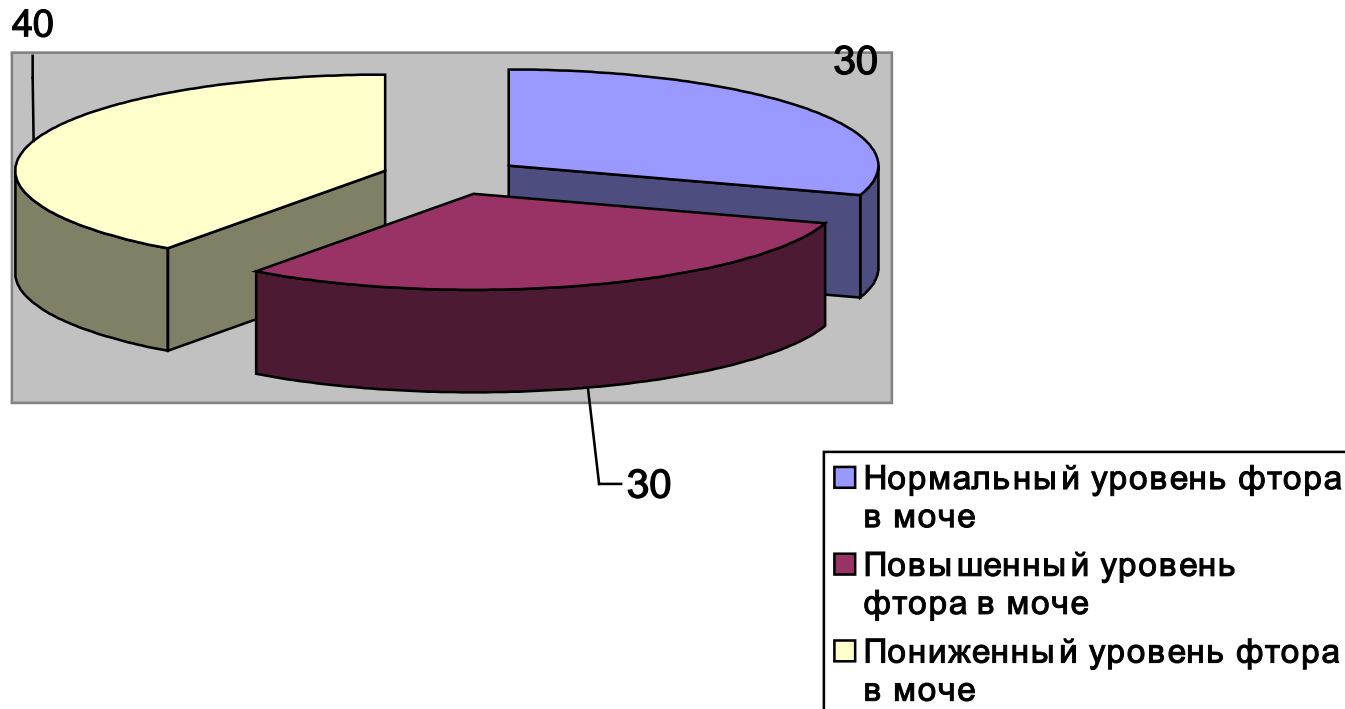


Рисунок 2 Уровень фтора в грудном молоке у обследованных женщин пары «мать-дитя» (n = 10)

Дети из пары «мать-дитя», как было показано выше, имели в большинстве случаев (80 %) низкий уровень фторурии ($0,32 \text{ мг} \pm 0,01 \text{ мг/л}$), что свидетельствует о недостаточном обеспечении организма детей фтором. У 20 % детей из диады экскреция фтора была повышена и составила $1,29 \pm 0,07 \text{ мг/л}$.

При оценке уровня фторурии у детей, находящихся на искусственном вскармливании, установлено, что в среднем, уровень фторурии также был ниже нормы и составил $0,40 \pm 0,01 \text{ мг/л}$. В группе детей, воспитывающихся в условиях семьи, только один ребенок имел нормальную обеспеченность фтором (5,0 %) и совсем не было детей с повышенным уровнем фторурии. Средние значения экскреции фтора с мочой в этой группе составили $0,34 \pm 0,09 \text{ мг/л}$.

В группе детей, воспитывающихся в Доме ребенка, экскреция фтора с мочой составила $0,47 \pm 0,02 \text{ мг/л}$. Нормальные показатели обмена фтора отмечались у 37,5 % обследуемых (12 человек), а три ребенка (9,4 %) имели повышенные значения экскреции фтора с мочой (таблица 10).

Таблица 10

Уровень фторурии у детей на искусственном вскармливании (n = 52)

Уровень фтора в моче, мг/л	Домашние дети, n = 20		Дети Дома ребенка, n = 32		Все дети на искусственном вскармливании n=52	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Нормальный (0,5 – 0,7 мг/л)	1	5,0	12	37,5	13	25
Повышенный (0,7 – 0,97 мг/л)	-	-	3	9,4	3	5,8
Пониженный (0,11 – 0,5 мг/л)	19	95,0	17	53,1	36	69,2
Медиана	0,34 мг/л		0,47 мг/л		0,40 мг/л	

Возможно, это связано с тем, что на первом году жизни, дети, находясь на искусственном вскармливании, получают максимально адаптированные молочные смеси, содержание макро и микроэлементов в которых строго регламентировано.

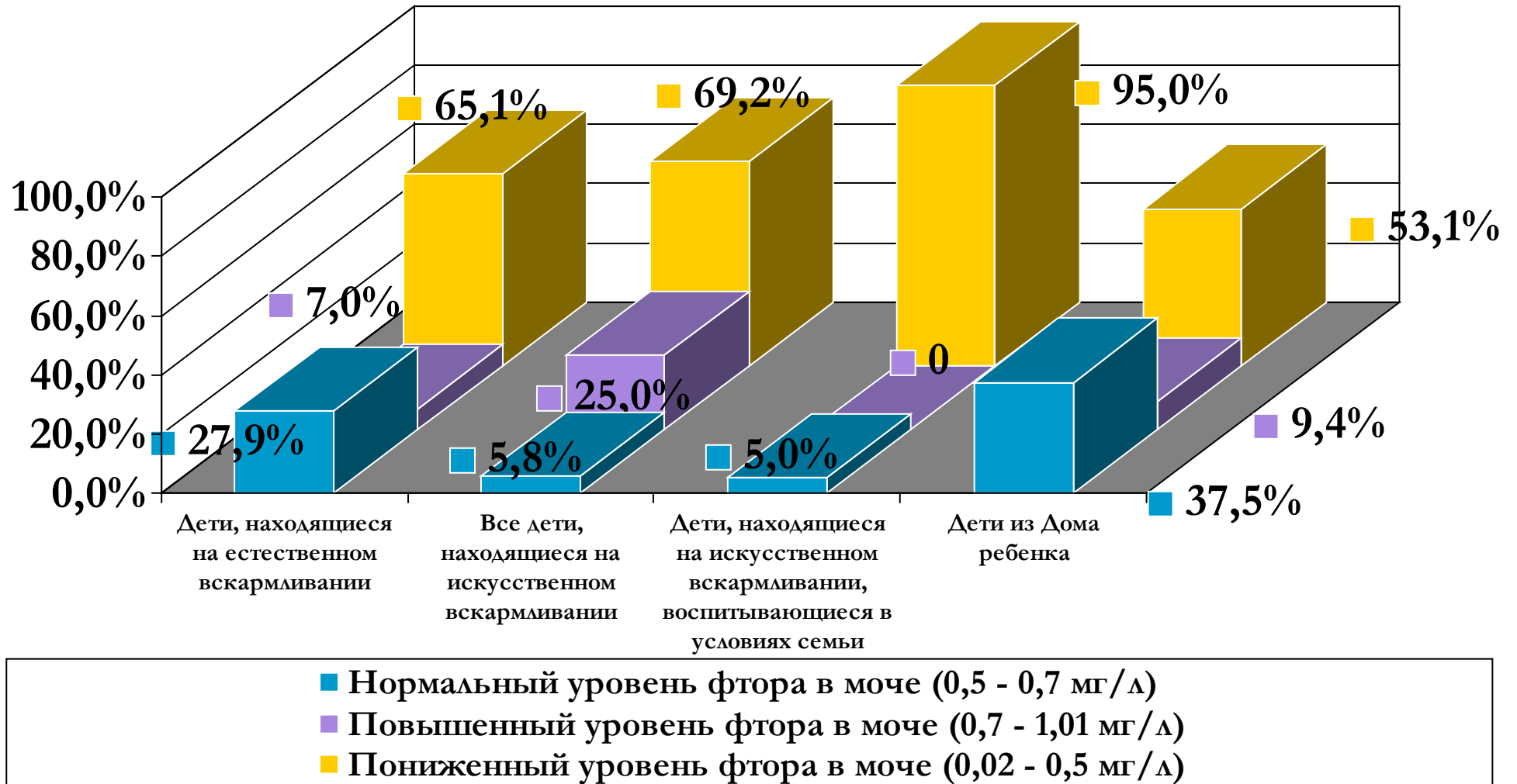
Однако обращает на себя внимание тот факт, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, в большинстве случаев (95,0 % домашних детей и 53,1 % детей из Дома ребенка) находятся в условиях низкой обеспеченности фтором (рисунок 3).

Возможно, это связано с тем, что на первом году жизни, дети, находясь на искусственном вскармливании, получают максимально адаптированные молочные смеси, содержание макро и микроэлементов в которых строго регламентировано.

Среди факторов риска развития недостаточности фтора у детей в обеих группах преобладали: неблагоприятное течение антенатального периода (AP=87,4 %, $p<0,05$), отсутствие эффективной витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и в периоде лактации (AP=82,0 %, $p<0,05$), хроническая интоксикация матерей ($p<0,05$), наличие внутриутробной инфекции ($p<0,05$); также перенесенные детьми первого года жизни частые заболевания респираторного и желудочно-кишечного трактов (AP=75,1 %, $p<0,05$), особенно для детей, лишенных родительской опеки. Кроме того, социальный анамнез матерей этих детей имеет большое количество неблагоприятных факторов, включая нерегулярное, неполноценное и несбалансированное питание, как правило, во время беременности отсутствовал прием витаминно-минеральных комплексов, соответственно уже внутриутробно дети испытывали дефицит эссенциальных нутриентов, в том числе и фтора.

После года дети не получают адаптированных молочных смесей и находятся на общем столе, кроме того отсутствует назначение препаратов содержащих фтор или витаминно-минеральных комплексов с фтором. По-видимому, в связи с этим дети продолжают испытывать дефицит фтора.

Рисунок 3 Характеристика обеспеченности фтором обследованных детей (n=95)



4.2. Оценка обеспеченности кальцием детей грудного и раннего возраста

С учетом параллельных влияний уровня кальция и фтора на физическое развитие и состояние опорно-двигательного аппарата нами обследована группа из 22 детей, находящихся на различных видах вскармливания. Обеспеченность организма детей кальцием и фтором определялась по экскреции кальция и фтора с мочой.

Средние показатели уровня экскреции кальция в моче у обследованных детей составили в среднем $3,09 \pm 0,18$ ммоль/л, что укладывается в пределы биохимического норматива (2,5 – 6,25 ммоль/л).

По характеру вскармливания данная группа детей была разделена на детей, находящихся на искусственном вскармливании – 18 детей (81,8 %) и детей, находящихся на грудном вскармливании – 4 ребенка (18,2 %). Все дети, находившиеся на искусственном вскармливании, являлись воспитанниками дома ребенка.

Средние показатели экскреции кальция у детей, находящихся на искусственном вскармливании составили $3,10 \pm 0,17$ ммоль/сут. а в группе детей, вскармливаемых грудным молоком – $3,02 \pm 0,19$ ммоль/сут, что позволяет судить о достаточном насыщении организма детей кальцием.

По результатам анкетирования родителей детей, находящихся на грудном вскармливании, выяснено, что 100 % матерей во время беременности принимали витаминно-минеральные комплексы, содержащие кальций. Кроме того, эти женщины и во время лактации продолжали прием препаратов кальция или витаминно-минеральных комплексов с кальцием.

Социальный анамнез матерей детей, находящихся на искусственном вскармливании, имеет большое количество неблагоприятных факторов, включая нерегулярное, неполноценное и несбалансированное питание, как правило, во время беременности отсутствовал прием витаминно-минеральных комплексов и препаратов кальция, соответственно уже внутриутробно дети испытывали дефицит микроэлементов. Но на первом

году жизни, эти дети, находясь на искусственном вскармливании, получают максимально адаптированные молочные смеси, содержание кальция в которых строго регламентировано и соответствует физиологическим потребностям растущего организма ребенка.

Также нами было проведено определение уровня креатинина в моче с целью определения выделительной функции почек. Все дети вне зависимости от характера вскармливания имели нормальные показатели уровня креатинина (в среднем, $132,48 \pm 0,22$ мкмоль/сут при норме 0 – 762 мкмоль/сут). У детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень креатинина, составил $138,9 \pm 0,01$ мкмоль/сут. Дети же на искусственном вскармливании имели уровень креатинина $131,2 \pm 0,12$ мкмоль/сут.

Для объективизации уровня кальция в моче используется расчет кальций/креатининового индекса. При кальций-креатининовом индексе более 0,5 считают, что уровень кальция в моче повышен. В нашем исследовании, кальций-креатининовый индекс составил в среднем $0,65 \pm 0,05$, что может быть объяснено хорошей обеспеченностью кальцием детского организма.

4.3. Взаимосвязь уровня кальция и фтора и выявленных симптомов поражения костно-мышечной системы у детей

В обследованной нами группе из 22 детей мы оценили влияние уровня кальция и фтора на темпы прорезывания зубов и распространенность кариеса.

В группе детей, находящихся на естественном вскармливании, у одного ребенка было выявлено потемнение эмали зубов, при этом начало прорезывания зубов соответствовали возрастной норме (6 месяцев). Других симптомов рахита у ребенка при объективном обследовании выявлено не было. Уровень фтора в моче у этого ребенка составил 0,27 мг/л, что практически в два раза ниже нормативного значения. Уровень же экскреции

кальция в моче составил 3,32 ммоль/сут, что соответствует нормальным показателям.

В группе же детей, находящихся на искусственном вскармливании, потемнение зубной эмали и кариес отмечались у 9 детей (50 %), при этом сроки прорезывания первых зубов отставали от возрастной нормы (в среднем, возраст прорезывания первых резцов составил 8 месяцев). При объективном осмотре у этих детей выявлены и другие патологические симптомы со стороны костно-мышечной системы: увеличение лобных и теменных бугров, мышечная гипотония, развернутая нижняя апертура грудной клетки, Гаррисонова борозда, вальгусная или варусная деформация нижних конечностей (таблица 11):

Таблица 11

Симптомы поражения костно-мышечной системы	Число осмотренных детей, n= 9	
	Абс. число детей	%
Увеличение лобных и теменных бугров	3	33,3
Мышечная гипотония	5	55,6
Развернутая нижняя апертура грудной клетки	8	88,9
Гаррисонова борозда	2	22,2
Вальгусная деформация нижних конечностей	1	11,1
Варусная деформация нижних конечностей	2	22,2

Уровень фторурии у этих детей составил $0,36 \pm 0,02$ мг/л, что также ниже нормативных значений. Показатель экскреции кальция с мочой составил $3,10 \pm 0,01$ ммоль/сут, что соответствует нормальным показателям.

Обобщая результаты нашего исследования, следует отметить, что при сопоставлении уровня экскреции фтора с мочой и поражения эмали зубов выявлена прямая тесная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,74$, $p<0,005$,) в обеих группах детей вне зависимости от вида вскармливания. Выявлена

обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,57$, $p<0,05$) между обеспеченностью кальцием организма ребенка и симптомами поражения костно-мышечной системы.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что симптомы поражения костно-мышечной системы, по-видимому, во многом зависят от сохраняющегося дефицита фтора, при находящейся в пределах возрастной нормы кальциурии.

Таким образом, улучшая обеспеченность фтором детей, можно способствовать улучшению состояния зубной эмали у детей и предупреждать возникновение других симптомов поражения костно-мышечной системы.

В связи с этим беременные и кормящие женщины должны принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие фтор, или отдельно препараты фтора. В последующем, детям старше 1 года жизни необходимо также рекомендовать прием витаминно-минеральных препаратов с фтором и использовать для приготовления пищи фторированную воду.

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны вскармливаться на первом году жизни максимально адаптированными молочными смесями, которые необходимо разводить водой, обогащенной фтором. В последующем профилактика недостаточности фтора должна обеспечиваться дотацией препаратов фтора, витаминно-минеральных комплексов с содержанием фтора или использованием в питании детей старше года фторированную воду.

Поэтому, поскольку мы не можем воздействовать на неблагоприятные факторы социального анамнеза матерей детей, воспитывающихся в Доме ребенка, то с помощью оптимизации питания и вскармливания детей, обеспечения их сбалансированными смесями и витаминно-минеральными комплексами с достаточным содержанием необходимых макро - и микронутриентов, в том числе фтора, мы сможем корректировать дефицитные состояния у этой категории детей.

4.4. Уровень йодурии у детей грудного и раннего возраста

Нами определен уровень йодной обеспеченности у 14 детей, воспитывающихся в условиях дома ребенка, параллельно с определением уровнем экскреции фтора.

Оценив уровень йодной обеспеченности, нами установлено, что в среднем, медиана йодурии составляет 160,47 мкг/л (референтные значения 100 – 500 мкг/л). Показатель находится на нижней границе нормальной йодной обеспеченности. Это говорит о том, что дети испытывают йодную недостаточность.

На основании многочисленных клинико-физиологических и клинико-биохимических исследований, были разработаны международные стандарты, регламентирующие состав заменителей женского молока. К числу наиболее известных стандартов относятся рекомендации комиссии Codex Alimentarius, рекомендации Европейского общества педиатрии, гастроэнтерологии и питания (ESPGAN) и директивы стран Европейского Союза (ЕС) 1991 и 1996 гг (таблица 12). В нашей стране также разработан аналогичный документ, требования которого в значительной мере совпадают с требованиями международных стандартов.

Таблица 12

Рекомендуемый уровень содержания йода и кальция в адаптированной молочной смеси (мкг на 100 мл)

	ESPGAN		Codex Alimentarius Commission		Директивы ЕС	
	мин.	макс.	мин.	макс.	мин.	макс.
Йод, мкг	3,2	-	3,4	-	3,0	-

Среди факторов риска развития йодной недостаточности преобладали: отсутствие витаминно-минеральной профилактики у матерей во время

беременности (AP=82,0 %, $p<0,05$), хроническая интоксикация матерей (AP=77,4 %, $p<0,05$).

В обследованной группе из 14 детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень экскреции фтора составил в среднем $0,37 \pm 0,01$ мг/л, что свидетельствует о низкой обеспеченности организма детей этим микроэлементом.

Выявлена прямая корреляционная связь с уровнем йода у этой группы детей ($r=+0,54$, $p<0,05$).

Заключение

В последние годы все большее внимание уделяется изучению взаимосвязей питания и здоровья. Наиболее восприимчивым контингентом к отрицательным последствиям, связанным с низким качеством питания, являются беременные, кормящие женщины и дети. При этом, роль несбалансированного питания в эти периоды жизни может быть сопоставима по своей значимости с ролью генетических.

В последние годы, в связи с ухудшением экономической и экологической ситуации, особую актуальность приобрели дефицитные состояния, в первую очередь обусловленные недостатком поступления эссенциальных микроэлементов. Дефицит витаминов и микроэлементов в зависимости от региона России встречается у 14 – 50 % детей и у 40 – 77 % беременных женщин. Есть данные, что дефицит эссенциальных микроэлементов усугубляет течение различных заболеваний. Обращает на себя внимание рост алиментарно-зависимых состояний (рахит, анемия, гипотрофия, дефицитные состояния по фтору и йоду), возникающих в результате дефицита тех или иных макро- и микронутриентов, и витаминов. Между тем, макро- и микроэлементы имеют огромное значение в сохранении здоровья человека. В то время как влияние макроэлементов на организм человека известно в достаточной мере, состояние микроэлементного обмена требует дальнейшего изучения. Данные последних лет свидетельствуют о неудовлетворительной обеспеченности детей и женщин репродуктивного возраста витаминами и микроэлементами (кальций, фтор, йод). Исходные дефициты питания у женщин влекут за собой неадекватность пищевого обеспечения и депонирования во время беременности, что в дальнейшем обуславливает низкую биологическую ценность грудного вскармливания, приводящую к снижению потребления младенцами из грудного молока большинства нутриентов. Недостаточное поступление микроэлементов негативно влияет на ребенка, начиная с внутриутробного периода развития.

По данным Министерства здравоохранения РФ среди детей и подростков более чем в 2 раза возросла частота заболеваний и травм костно-мышечной системы. Распространенность патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков Свердловской области с 2009 г. по 2010 г. увеличилась на 42,1 %. При этом современные дети уже с раннего возраста имеют не только высокую частоту остеопении и кариеса зубов, но и низкий уровень здоровья. Проведенные эпидемиологические исследования практически здоровых школьников и подростков показали, что снижение минеральной плотности кости имеют 40 – 58 % обследованных детей, а среди лиц старше 50 лет распространенность остеопороза составляет более 30 %. Распространенность кариеса у детей колеблется от 70 – 75 % (на юге) до 95 – 100 % (в условиях Крайнего Севера).

Известно, что в развитии сниженной минеральной плотности кости и кариеса зубов у детей дефицит фтора занимает одно из ведущих мест.

В литературе имеются многочисленные данные по исследованию особенностей обмена кальция, фосфора и витамина Д, по клиническим и лабораторным маркерам, их влиянию на состояние костно-мышечной системы у детей различных возрастных групп. Однако, нет работ по оценке обеспеченности детей и подростков фтором, по взаимодействию фтора с другими макро- и микроэлементами. Практически отсутствуют работы по развитию фтор-дефицитных состояний (гипофтороз), по влиянию фтора на обменные процессы в организме детей и подростков с учетом формирования острых и хронических заболеваний.

С этих позиций возникает необходимость уточнить механизмы, приводящие к развитию взаимозависимых нарушений фосфорно-кальциевого обмена и обмена фтора у детей в динамике роста.

Целью нашего исследования явилось определение особенностей обмена фтора и кальция у детей раннего возраста с научным обоснованием профилактики выявленных нарушений.

В 2008 - 2010 годы проведена комплексная оценка состояния обмена фтора и его взаимодействия с рядом других микронутриентов у детей раннего возраста, проживающих в городе Екатеринбурге, в зависимости от вида вскармливания и состояния здоровья.

Нами проведена оценка нутритивного статуса с изучением ряда показателей, в том числе физического развития детей в зависимости от вида вскармливания.

Установлено, что ведущими факторами риска нарушений обмена фтора являются неблагоприятное течение антенатального периода (гестоз, угроза невынашивания беременности, фетоплацентарная недостаточность), отсутствие эффективной витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и в периоде лактации, а также перенесенные детьми на первом году жизни заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта, перинатальное поражение центральной нервной системы и рахит.

В отличие от ранее проводимых региональных исследований, в результате проведенной комплексной оценки здоровья, определено содержание фтора и кальция в биологических жидкостях (грудное молоко, моча) в диаде «кормящая мать-ребенок» и у детей от одного до трех лет.

Получены определенные клинико-лабораторные показатели, отражающие нарушения обмена фтора у детей, находящихся на разных видах вскармливания. Установлено, что выраженность поражения эмали зубов коррелирует с уровнем экскреции фтора с мочой ($r=-0,74$, $p<0,005$) и не зависит от вида вскармливания.

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,57$, $p<0,05$) между обеспеченностью кальцием (по уровню содержания его в моче) и симптомами подострого течения рахита.

Доказана необходимость разработки медико-социальных мероприятий по профилактике фтор-дефицитных состояний у детей раннего возраста.

По результатам работы нами предложена и разработана схема клинико-лабораторного обследования детей раннего возраста для установления степени выраженности дефицита фтора и необходимости коррекции.

Показано проведение массового мониторинга за состоянием обмена фтора и кальция у детей раннего возраста, находящихся на разных видах вскармливания с индивидуальным учетом пищевого статуса.

Наличие фтор-дефицита у большинства детей грудного и раннего возраста диктует необходимость разработки комплексных мероприятий по профилактике возникающих дефицитных состояний.

Клинические наблюдения (включая комплексную оценку состояния здоровья в динамике роста) и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 95 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. По возрастному признаку дети распределились следующим образом: до 1 года – 51 ребёнок (53,7%), от 1 до 3 лет – 44 ребёнка (46,3%). Распределение по половому признаку было следующим: девочки составили 42 ребёнка (41,3%), мальчики – 53 ребёнка (58,7%). При оценке уровня здоровья и нутритивного статуса дети были разделены на две группы: на естественном вскармливании – 43 ребёнка (45,3%) и на искусственном вскармливании – 52 ребёнка (54,7%). Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, разделены на подгруппы – дети из семей (n =20) и дети-воспитанники дома ребёнка (n=32).

Критериями включения явились:

- возраст детей от 1 мес. до 3 лет и
- отсутствие острых и хронических заболеваний на момент обследования.

Критерии исключения:

- дети с врожденным или транзиторным гипотиреозом; дети с заболеваниями мочевыделительной системы
- дети-инвалиды
- дети с грубой органической патологией, в том числе с фетальным алкогольным синдромом
- дети с массой тела при рождении ниже 2500 г. и длиной тела ниже 47 см

Комплексная оценка здоровья детей проводилась в соответствии с приказом № 621 МЗ РФ «О комплексной оценке состояния здоровья детей» (2003).

При клиническом осмотре оценивался объективный статус детей с выявлением симптомов микронутриентной недостаточности и дефицита фтора и кальция.

Проводилась оценка физического развития с определением уровня биологической зрелости, морфофункционального статуса. Физическое развитие определялось согласно требованиям методических рекомендаций – региональные стандарты «Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет». Нервно-психический статус оценивался в соответствии с рекомендациями К.Л. Печоры и Э.Л. Фрухт (1996 г.) по избранным линиям в декретированные сроки.

Данные о заболеваемости детей были получены путем выкопировки сведений из медицинской документации. Анализ заболеваемости проводился согласно «Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра». В работе нами были использованы методы клинического наблюдения за детьми, экспертной оценки медицинской документации: у воспитанников дома ребенка - форма № 112-1/у-00-«Медицинская карта ребенка», у детей, воспитывающихся в домашних условиях форма - № 112-у – «История развития ребенка». Также при обследовании анализировались данные анамнеза такие как: развитие ребенка с особенностями онтогенеза; характер вскармливания; питание беременной и кормящей матери с учетом питьевой воды, используемой в питании.

Особую группу составили 10 пар «мать-дитя» с проведением клинико-анамнестического исследования и определения уровней фтора и кальция в грудном молоке и моче матери и ребенка.

Оценка экскреции фторида в биологических жидкостях проводилась с помощью фторселективного электрода (иономер «Анион 4100», НПФ «Инфраспак-Аналит», г. Новосибирск).

Уровень экскреции кальция в грудном молоке и с мочой определялся по унифицированному колориметрическому методу с использованием боратного буфера и хромогена. Для подсчета кальций-креатининового коэффициента проводилось определение концентрации креатинина в моче методом, основанным на реакции Яффе с депротеинизацией

Экскреция йода в моче определялась церий-арсенитовым методом в микропланшетном формате (реакция Кольтгоффа-Сэнделла) в разовой порции мочи. Результаты реакции считаны в кинетическом режиме на спектрофотометре MultisCan Plus EX.

Анализ рациона питания детей из семей проводился путем анкетирования и опроса родителей. Питание и вскармливание детей в условиях Дома ребенка оценивались расчетным методом по составляемым ежедневно на пищеблоке меню-раскладкам с перечислением блюд, приготовленных в течение дня. Данные, полученные расчетным методом, сравнивали с физиологическими нормами питания для детей каждой возрастной группы в соответствии с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08), утвержденными 18 декабря 2008 г. и «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2010 г.).

Статический анализ результатов исследований проведен с использованием компьютерных программ Microsoft Excel XP, SPSS 12.0, STATISTICA 6.0. Вычислялись: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t), а для признаков с непараметрическими величинами – критерий Манна-Уитни. Значимость различий между относительными величинами оценивалась путем расчета критерия χ^2 с поправкой Йетса и двусторонним критерием Фишера.

Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

При оценке уровня физического развития детей, находящихся на естественном вскармливании, установлено преобладание детей с уровнем физического развития, соответствующим паспортному возрасту (74,4 %). Часть детей (16,3 %) отставала по уровню биологической зрелости, в основном за счет снижения длины тела детей и замедления сроков прорезывания зубов; а 9,3 % детей опережали паспортный возраст за счет увеличения длины тела. При этом морфофункциональный статус детей в большинстве случаев был гармоничным (76,8 %). Дисгармоничность развития определялась за счет дефицита массы тела, который регистрировался у 11,6 % детей. Резко дисгармоничный морфофункциональный статус был выявлен также у 11,6 % детей, при этом в 4,7 % случаев он был обусловлен дефицитом, а в 7,0 % - избытком массы тела.

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании и воспитываемые в условиях семьи, в подавляющем большинстве имели физическое развитие по уровню биологической зрелости, соответствующее паспортному возрасту (90,0 %). Морфофункциональный статус детей в половине случаев (50,0 %) был гармоничным. Дисгармоничный морфофункциональный статус выявлялся у 35,0 % детей и был обусловлен также дефицитом массы тела; резко дисгармоничный – у 15,0 % (в 5,0 % за счет дефицита и в 10,0 % за счет избытка массы тела).

При оценке уровня физического развития воспитанников домов ребенка отмечается преобладание детей с низкими показателями: 30 детей (93,8 %) имели физическое развитие, отстающее от паспортного возраста. Отставание физического развития по уровню биологической зрелости происходило за счет низкой длины тела детей, отставания в уровне нервно-

психического развития и замедления сроков прорезывания зубов. Большинство детей при этом имели дисгармоничный (37,4 %) и резко дисгармоничный (31,3 %) морфо-функциональный статус вследствие дефицита массы тела.

Обращает внимание, что среди всей группы детей, находящихся на искусственном вскармливании и воспитывающихся в различных условиях, нами не выявлено ни одного ребенка с опережающими темпами физического развития.

В результате проведенных исследований оценки минерального состава ряда биологических жидкостей (грудное молоко, моча), нами определено содержание в них фтора и кальция у диады «кормящая мать-ребенок» и у детей от одного до трех лет, в сравнении с нормативными параметрами.

Получены определенные характеристики клинико-лабораторных показателей, отражающих нарушения обмена фтора у детей, находящихся на разных видах вскармливания. Установлено, что у детей, находящихся на естественном вскармливании выявляется низкое содержание фтора ($0,27 \pm 0,018$ мг/л) в моче (при норме 0,5 – 0,7 мг/л).

Параллельно определено, что концентрация фтора в грудном молоке кормящих матерей ($n = 10$) находится в пределах нормативных показателей (0,005 – 0,1 мг/л) и составляет, в среднем, $0,09 \pm 0,004$ мг/л. Экскреция фтора с мочой у женщин в диаде «мать-дитя» составила $0,72 \pm 0,02$ мг/л, причем у 40 % кормящих матерей уровень фторурии низкий ($0,19 \pm 0,01$ мг/л), а у 60 % женщин уровень обеспеченности фтором находится в пределах нормы и выше и, в среднем среди них, составил $1,05 \pm 0,04$ мг/л.

При этом отмечается прямая корреляционная связь между экскрецией фтора с грудным молоком и мочой у кормящих женщин ($r = +0,53$; $p < 0,05$).

Дети из пары «мать-дитя» ($n = 10$) в подавляющем большинстве случаев (80 %) имели низкий уровень фторурии ($0,32 \text{ мг} \pm 0,01 \text{ мг/л}$), что свидетельствует о недостаточном обеспечении организма детей фтором. У 20

% детей из диады экскреция фтора была повышена и составила $1,29 \pm 0,07$ мг/л.

При оценке уровня фторурии у детей, находящихся на искусственном вскармливании, установлено, что в среднем, уровень фторурии также был ниже нормы и составил $0,40 \pm 0,01$ мг/л. При этом, в группе детей, воспитывающихся в условиях семьи, только один ребенок имел нормальную обеспеченность фтором (5,0 %) и совсем не было детей с повышенным уровнем фторурии. Средние значения экскреции фтора с мочой в этой группе составили $0,34 \pm 0,09$ мг/л.

В группе детей, воспитывающихся в Доме ребенка, экскреция фтора с мочой составила $0,47 \pm 0,02$ мг/л. Нормальные показатели обмена фтора отмечались у 37,5 % обследуемых (12 человек), а три ребенка (9,4 %) имели повышенные цифры экскреции фтора с мочой.

Возможно, это связано с тем, что на первом году жизни, дети, находясь на искусственном вскармливании, получают максимально адаптированные молочные смеси, содержание макро и микроэлементов в которых строго регламентировано.

Однако обращает на себя внимание тот факт, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, тем не менее, также в подавляющем большинстве случаев (95,0 % домашних детей и 53,1 % детей из Дома ребенка) находятся в условиях низкой обеспеченности фтором.

Установлено, что выраженность поражения эмали зубов тесно и обратно коррелирует с уровнем экскреции фтора с мочой ($r=+0,74$, $p<0,005$) в обеих группах детей вне зависимости от вида вскармливания.

Среди факторов риска развития недостаточности фтора у детей в обеих группах преобладали: неблагоприятное течение антенатального периода (AR=87,4 %, $p<0,05$), отсутствие эффективной витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и в периоде лактации (AR=82,0 %, $p<0,05$); также перенесенные детьми первого года жизни частые

заболевания респираторного и желудочно-кишечного трактов ($AP=75,1\%$, $p<0,05$), особенно для детей, лишенных родительской опеки.

С учетом параллельных влияний уровня кальция и фтора на физическое развитие и состояние опорно-двигательного аппарата нами обследована группа из 22 детей, находящихся на различных видах вскармливания. Обеспеченность организма детей кальцием и фтором определялась по экскреции кальция и фтора с мочой.

Средние показатели уровня экскреции кальция в моче у обследованных детей составили в среднем $3,09 \pm 0,18$ ммоль/л, что укладывается в пределы биохимического норматива (1,5 – 4,0 ммоль/л).

По характеру вскармливания данная группа детей была разделена на детей, находящихся на искусственном вскармливании – 18 детей (81,8 %) и детей, находящихся на грудном вскармливании – 4 ребенка (18,2 %). Все дети, находившиеся на искусственном вскармливании, являлись воспитанниками Дома ребенка.

Средние показатели экскреции кальция у детей, находящихся на искусственном вскармливании составили $3,10 \pm 0,17$ ммоль/сут. а в группе детей, вскармливаемых грудным молоком – $3,02 \pm 0,19$ ммоль/сут, что позволяет судить о достаточном насыщении организма детей кальцием.

По результатам анкетирования родителей детей, находящихся на грудном вскармливании, выяснено, что 100 % матерей во время беременности принимали витаминно-минеральные комплексы, содержащие кальций. Кроме того, эти женщины и во время лактации продолжали прием препаратов кальция или витаминно-минеральных комплексов с кальцием.

Социальный анамнез матерей детей, находящихся на искусственном вскармливании, имеет большое количество неблагоприятных факторов, включая нерегулярное, неполноценное и несбалансированное питание, как правило, во время беременности отсутствовал прием витаминно-минеральных комплексов и препаратов кальция, соответственно уже внутриутробно дети испытывали дефицит микроэлементов. Но на первом

году жизни, эти дети, находясь на искусственном вскармливании, получают максимально адаптированные молочные смеси, содержание кальция в которых строго регламентировано и соответствует физиологическим потребностям растущего организма ребенка.

Для объективизации уровня кальция в моче используется расчет кальций/креатининового индекса. При кальций-креатининовом индексе более 0,5 считают, что уровень кальция в моче повышен. В нашем исследовании, кальций-креатининовый индекс составил в среднем $0,65 \pm 0,05$, что может быть объяснено хорошей обеспеченностью кальцием детского организма.

Также в обследованной нами группе из 22 детей мы оценили влияние уровня кальция и фтора на темпы прорезывания зубов и распространенность кариеса.

В группе детей, находящихся на естественном вскармливании, у одного ребенка было выявлено потемнение эмали зубов, при этом начало прорезывания зубов соответствовали возрастной норме (6 месяцев). Других симптомов рахита у ребенка при объективном обследовании выявлено не было. Уровень фтора в моче у этого ребенка составил 0,27 мг/л, что практически в два раза ниже нормативного значения. Уровень же экскреции кальция в моче составил 3,32 ммоль/сут, что соответствует нормальным показателям.

В группе же детей, находящихся на искусственном вскармливании, потемнение зубной эмали и кариес отмечались у 9 детей (50 %), при этом сроки прорезывания первых зубов отставали от возрастной нормы (в среднем, возраст прорезывания первых резцов составил 8 месяцев). При объективном осмотре у этих детей выявлены и другие патологические симптомы со стороны костно-мышечной системы: увеличение лобных и теменных бугров, мышечная гипотония, развернутая нижняя апертура грудной клетки, Гаррисонова борозда, вальгусная или варусная деформация нижних конечностей.

Уровень фторурии у этих детей составил $0,36 \pm 0,02$ мг/л, что также ниже нормативных значений. Показатель экскреции кальция с мочой составил $3,10 \pm 0,01$ ммоль/сут, что соответствует нормальным показателям.

Обобщая результаты нашего исследования, следует отметить, что при сопоставлении уровня экскреции фтора с мочой и поражения эмали зубов выявлена прямая тесная корреляционная взаимосвязь ($r=+0,74$, $p<0,005$,) в обеих группах детей вне зависимости от вида вскармливания. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,57$, $p<0,05$) между обеспеченностью кальцием организма ребенка и симптомами поражения костно-мышечной системы.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что симптомы поражения костно-мышечной системы, по-видимому, во многом зависят от сохраняющегося дефицита фтора, при находящейся в пределах возрастной нормы кальциурии.

Таким образом, улучшая обеспеченность фтором детей, можно способствовать улучшению состояния зубной эмали у детей и предупреждать возникновение других симптомов поражения костно-мышечной системы.

В связи с этим беременные и кормящие женщины должны принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие фтор, или отдельно препараты фтора. В последующем, детям старше 1 года жизни необходимо также рекомендовать прием витаминно-минеральных препаратов с фтором и использовать для приготовления пищи фторированную воду.

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны вскармливаться на первом году жизни максимально адаптированными молочными смесями, которые необходимо разводить водой, обогащенной фтором. В последующем профилактика недостаточности фтора должна обеспечиваться дотацией препаратов фтора, витаминно-минеральных комплексов с содержанием фтора или использованием в питании детей старше года фторированную воду.

Поэтому, поскольку мы не можем воздействовать на неблагоприятные факторы социального анамнеза матерей детей, воспитывающихся в Доме ребенка, то с помощью оптимизации питания и вскармливания детей, обеспечения их сбалансированными смесями и витаминно-минеральными комплексами с достаточным содержанием необходимых макро - и микронутриентов, в том числе фтора, мы сможем корректировать дефицитные состояния у этой категории детей.

Показатели йодурии мы оценили у 14 детей, находящихся на искусственном вскармливании и воспитывающихся в условиях Дома ребенка. Параллельно у этих детей была определена обеспеченность организма фтором по уровню экскреции фтора с мочой.

Оценив уровень йодной обеспеченности, мы установили, что в среднем, медиана йодурии составляет 160,47 мкг/л (референтные значения 100 – 500 мкг/л). Показатель находится на нижней границе нормальной йодной обеспеченности. Это говорит о том, что дети испытывают йодную недостаточность.

Среди факторов риска развития йодной недостаточности преобладали: отсутствие витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности (AP=82,0 %, $p<0,05$), хроническая интоксикация матерей (AP=77,4 %, $p<0,05$).

В обследованной группе из 14 детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень экскреции фтора составил в среднем $0,37 \pm 0,01$ мг/л, что свидетельствует о низкой обеспеченности организма детей этим микроэлементом.

Выявлена прямая корреляционная связь с уровнем йода у этой группы детей ($r=+0,54$, $p<0,05$).

Исходя из этого, можно предположить, что симптомы поражения костно-мышечной системы во многом зависят от сохраняющегося дефицита фтора при уже нормализовавшейся экскреции кальция.

Таким образом, обнаруженный при исследовании скрытый и явный гипомикроэлементоз по фтору у большинства детей раннего возраста требует разработки соответствующей медико-социальной профилактической программы на региональном уровне, которая должна предупредить возникновение снижения минеральной плотности кости, способствовать улучшению состояния зубной эмали и повысить уровень здоровья у детей раннего возраста.

Выводы

1. Установлено, что ведущими факторами риска нарушений обмена фтора и кальция являются неблагоприятное течение антенатального периода (AP=87,4 %, $p<0,05$), отсутствие эффективной витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и в периоде лактации (AP=82,0 %, $p<0,05$); перенесенные детьми первого года жизни частые заболевания респираторного и желудочно-кишечного трактов (AP=75,1 %, $p<0,05$).

2. Клиническими маркерами нарушения обмена фтора и кальция являются отставание физического развития по уровню биологической зрелости с проявлениями дисгармоничности морфофункционального статуса в динамике роста (65,4 %) и патология костно-мышечной системы (93,2 %). Позднее прорезывание зубов (37,9 %), потемнение зубной эмали (11,6 %) и кариес (1,1 %) находятся в обратной зависимости от уровня экскреции фтора ($r=-0,74$, $p<0,05$) в обеих группах детей вне зависимости от вида вскармливания.

3. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,57$, $p<0,05$) между обеспеченностью кальцием организма ребенка и симптомами поражения костно-мышечной системы.

4. Низкий уровень фторурии сопровождается нормальным, а в ряде случаев повышенным выведением кальция с мочой и отражает нарушение химического взаимодействия между данными элементами, и сопутствует сохраняющимся проявлениям фтор-кальциевого дефицита.

5. Наличие фтор-дефицита у большинства детей грудного и раннего возраста диктует необходимость дальнейшей разработки комплексных мероприятий по его профилактике, включающих назначение фторсодержащих витаминно-минеральных комплексов кормящим матерям и детям, находящимся на искусственном вскармливании.

Практические рекомендации

1. Дети с неблагоприятным течением антенатального периода (гестоз, фетоплацентарная недостаточность), отсутствие витаминно-минеральной профилактики у матерей во время беременности и кормления грудью, имеющие риск развития макро- и микронутриентного дефицита, в том числе фтора и кальция, требуют выделения их в отдельную группу диспансерного наблюдения.

2. Используя предложенные диагностические признаки целесообразно раннее прогнозирование возможного развития нарушений обмена фтора и кальция у детей раннего возраста и своевременное назначение профилактических мероприятий. С этой целью диспансерное наблюдение должно проводиться с увеличением кратности лабораторных исследований и обязательных медицинских осмотров специалистами течение всего периода раннего детства.

3. Достаточные уровни фтора в грудном молоке при естественном вскармливании и в адаптированных молочных смесях при искусственном вскармливании не обеспечивают физиологическую потребность детей во фторе (с учетом выявленного низкого уровня фторурии). С этих позиций возникает необходимость приема специализированных витаминно-минеральных комплексов со фтором во время беременности и лактации и назначение специальной фторированной питьевой воды для приготовления детского питания.

Список литературы

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Медицина. – 1991. - 496 с.
2. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учебное пособие / Под ред. В.А. Доскина. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 464 с.
3. Бабина Р.Т Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет. Методические рекомендации / Бабина Р.Т., Насыбуллина Г.М., Кочева Н.О., Санникова Н.Е., Вахлова И.В., Телешева Т.Ю., Ичитовкин Д.А., Карасик Н.С., Новицкая М.Г. - Екатеринбург: УГМА - 2002. – 83 с.
- 4.. Баранов А.А. Профилактическая педиатрия - новые вызовы / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова., В.Ю. Альбицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012 г. – Т.11. - № 2. – С. 7 – 10.
5. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Здоровье детей как фактор национальной безопасности. [Электронный ресурс]. URL: // <http://www.nczd.ru/art12.htm> (Дата посещения 12.06.2012 г).
6. Бельмер С.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т.7, № 6. – С. 91 – 96.
7. Вахлова И.В. Клиническое значение дефицита микронутриентов для здоровья матери и ребенка в Уральском регионе. Принципы профилактики и коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09/ Вахлова Ирина Вениаминовна; Уральская государственная медицинская академия. - Екатеринбург, 2005. – 45 с.
8. Вернадский В.И. Избранные труды по всеобщей истории науки / В.И. Вернадский // М., Наука. - 1988 г. – 336 с.
9. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье ребенка как основа профессионального мировоззрения повседневной практики детского врач /

- И.М. Воронцов // Российский педиатрический журнал. - 1999. – Т.3. - С.6 – 13.
10. Проблемы питания детей в возрасте 1 – 3 лет и пути их решения / И.М. Воронцов // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т.2. № 3. – С.33 – 36.
11. Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней: учебник для вузов / И.М. Воронцов, А.В. Мазурин // Спб: ООО «Издательство Фолиант». - 2009. - – 1008 с.
12. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области в 2010 году» [Электронный ресурс]. URL: // <http://www.ocsen.ru/UPLOAD/fck/files/Book%201%281%29.pdf> (Дата посещения 10.06.2012 г).
13. Габович Р.Д. Фтор в стоматологии и гигиене / Р.Д. Габович, Г.Д. Овруцкий //Казань. - 1969. – 511 с.
14. Громбах С.М. Социально-гигиенический аспект оценки состояния здоровья детей и подростков / С.М. Громбах // Вестник АМН СССР.- 1984. - № 4. – С.75 – 80.
15. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. – М.: Алев-В, 2001. – 272 с.
16. Громова О.А. Роль кальция и витамина Д₃ у детей / О.А. Громова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, № 4. – С 51 – 56.
17. Демин В.Ф. К вопросу о рахите /В.Ф Демин // Педиатрия. – 2003. - № 4. – С.104 – 106.
18. Демин В.Ф. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста / В.Ф. Демин // Патология новорожденных и детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. – Том 1. – М.: Изд-во РГМУ, 2001. – С. 39 – 53.
19. Демин В.Ф., Ключников С.О. и др. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии // Педиатрия. – 1995. - № 3. – С.98 – 101.

20. Дейнеко О.Я. Состояние здоровья детей первого года жизни из йоддефицитного района: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Дейнеко Ольга Яковлевна. – М., 2003. – 24 с.
21. Детское питание: руководство для врачей / Под ред. В.А.Тутельяна, И.Я.Коня. // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 952 с.
22. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции/ Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников [и др.]. М.: Медпрактика-М, 2004. – 100 с.
23. Дефицит йода и его профилактика / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер, М.Е. Карманов [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т.8, № 2. – С. 36 – 40.
24. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. М., 2006. – 48 с.
25. Дорофеева М.Ю. Взаимосвязь нарушений центральной нервной, костной систем и кальциевого гомеостаза у детей с туберозным склерозом : Дисс. ... канд. мед. наук 14.00.09 / Дорофеева Мария Владимировна, РГМУ. - Москва, 2001 – 167 с.
26. Ившина В.А. Фтор в питьевых водах и кариес зубов у детского населения Татарской АССР / В.А. Ившина, Н.И. Петухов // Кариес зуба и реактивность организма - Казань, 1966. - С. 83 – 86.
27. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика (научно-профилактическая программа Союза педиатров России) / А.А.Баранов, И.И. Дедов. – М., 2005.
28. Йодная недостаточность: диагностика и коррекция / В.И. Широкова, В.И. Голоденко, В.Ф. Демин [и др.]//Педиатрия. – 2005. - № 6. – С.68.- 72.
29. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика / Научно-практическая программа. – М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2005. – 48 с.

30. Йодная профилактика и состояние здоровья детей первого года жизни, проживающих в промышленном мегаполисе с природным дефицитом йода / Л.Н. Самсонова, В.Н. Ивахненко, М.И. Пыков [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.3., № 5. – С.102 – 104.
31. Захарова И.Н. Роль метаболитов витамина Д при рахите у детей / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. – 2010ю – Т. 89, № 3. – С. 68-73.
32. Кальций, йод и фруктоза: современные представления о биологической роли и значении в построении костной ткани и профилактике кариеса / И.Я. Конь, А.К. Углицких, Т.В. Абрамова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2009. – Т.7, № 5. – С. 42 – 48.
33. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика / Э.П. Касаткина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т.50, № 1. – С. 9 – 13.
34. Карасева Р.В. Некоторые особенности этиологии и патогенеза циркулярного кариеса с оценкой элементного статуса у детей первых лет жизни: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Карасева Римма Владимировна. – М., 2007. – 144 с.
35. Капланский С.Я. Минеральный обмен / С.Я. Капланский // М. - 1938. - 233 с.
36. Коденцова В.М. Проблемы остеопороза и остеопении в детском возрасте / В.М. Коденцова // Вопросы детской диетологии. 2008. – Т. 1. - С.21 – 27.
37. Кожевникова Е.Н. Значение кальция в питании детей / Е.Н. Кожевникова, С.В. Николаева // Вопросы современной педиатрии. – 2010 – Т.9, № 5. – С. 95 – 98.
38. 12. Колесник А.Г. Физиологические уровни суточного поступления фторида в организм человека и методика его определения по экскреции фторида с мочой у детей при внедрении системных методов фторидопрфилактики кариеса зубов (методические рекомендации № 95/204) / А.Г. Колесник, М.М. Персиц // Москва. – 1996. – 21 с.

39. Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечение // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т.45, № 6. – С.29 – 30.
40. Коровина Н.А. Витамины и минералы. Справочное пособие/ Н.А. Коровина, И.Н.Захарова, А.Л. Заплатников // М. – 2000. – 235 с.
41. Коровина Н.А.Критерии безопасности применения препаратов кальция для профилактики остеопении у подростков / Н.А. Коровина, Т.Н. Творогова, Л.П. Гаврюшкина, А.С. Воробьева // Педиатрия. – 2006. - № 5. – С.81 – 86.
42. Коровина Н.А. Микронутриентная недостаточность и нервно-психическое развитие детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Л.Л. Науменко. – прил. к жур. «Comsilium medicum». – 2006. - № 2. – С.2 – 3.
43. Коровина Н.А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей // Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.В. Чебуркин. – М., 2005. – 70 с.
44. Коровина Н.А. Профилактика остеопении у детей и подростков с риском развития остеопороза / Н.А. Коровина, Т.Ню Творогова // Лечащий врач. – 2006. - № 7 – С.83 – 85.
- 45 . Копылова Е.Ю. Современные проблемы дефицита йода / Н.А. Копылова, Н.К. Перевощикова, С.Ф. Зинчук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – Т. 42, № 3. – С. 3 – 8.
46. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей/ Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 608 с.
47. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Под ред. Н.У. Тица; пер. с англ. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-Пресс, 2003. – 960 с.
48. Краснов В.М. Современное состояние проблемы йоддефицитных заболеваний. / В.М. Краснов // Педиатрическая фармакология. – 2010. - Т.7, № 1. – С. 108 – 112.
49. Курмачева Н.А. Профилактика мониторинга йоддефицитных заболеваний у детей первого года жизни (медико-социальные аспекты): Автореф. дис ..

докт. мед. наук, 14.00.09 / Курмачева Наталья Александровна, ПГМУ, Пермь. - 2002. – 48 с.

50. Курмачева Н.А. Эффективность йодной профилактики у беременных женщин и детей / Н.А.Курмачева, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2003. - № 3 – С.26 – 28.

51. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста / К.С. Ладодо. – М.: Миклош, 2007. – 280 с.

52. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии/ Ю.Ю. Лурье //М., «Химия», 1964. - С.93, 104.

53. Мальцев С.В. К дискуссии о рахите / С.В. Мальцев // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 120 – 123.

54. Масыгина О.А. Нарушение обмена кальция с патологией щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Масыгина Ольга Александровна. – СПб., 2006. - 21 с.

55. Методы исследования в профпатологии /Под ред. О.Г.Архиповой // М. «Медицина». - 1988. – 455с.

56. Микроэлементы: участие в обменных процессах и значение в детском питании. // Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т.1, № 5. – С 5 – 11.

57. Москалев Ю.И. Минеральный обмен / Ю.И. Москалев. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.

58. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П.В. Новиков. – М., 2006. – 336 с. 27. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия: лекция для врачей. Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. – М., 1998. – 58 с.

59. Новиков П.В. Современный рахит: классификация, методы диагностики, лечения и профилактики / П.В. Новиков. – М., 2007. – 73 с.

60. Неудахин Е.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе / Е.В. Неудахин, В.А. Агейкин // Педиатрия. – 2003. - № 4. – С.95 – 97
61. Ожегов А.М. Особенности минерального обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией / А.М. Ожегов, Д.Н. Королева, И.Н. Петрова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. - Т.4, № 3. – С. 23 – 26.
62. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция): пособие для врачей / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, М.В. Коваленко [и др.] - М., 2005. – 40 с.
63. Остеопороз в детском возрасте: клинические рекомендации и алгоритм для практикующих врачей // Русский медицинский журнал. - 2007. – Т.15. № 5. – С.115
64. Общественный координационный Совет по профилактике йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации. Группы риска йоддефицитных заболеваний. Меры профилактики // Бюллетень № 2. – 2004. – С. 22 – 25.
65. Осипенко О.В. Клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани у детей 10 – 15 лет: дисс. ... канд. мед. наук, 14.01.08 /Осипенко Оксана Владимировна, УГМА, Екатеринбург - 2010 г. – 25 с.
66. Препараты йода в коррекции когнитивных нарушений у детей: пособие для врачей / Л.А. Щеплягина, Г.В. Римарчук, Л.И. Васечкина [и др.] / М.: МедЭкспертПресс, 2008. – 25 с.
67. Профилактика йоддефицитных заболеваний у детей и подростков / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Ф.М. Абдулхабирова [и др.] //Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т.2, № 5. – С. 98-103.
68. Раков Э.Г. Химия и технология неорганических фторидов / Э.Г. Раков // М. Наука, 1990. – 453 с.

69. Рахит и гиповитаминоз Д – новый взгляд на давно существующую проблему / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик [и др.]. – М., 2010. – 35 с.
70. Рахит, обусловленный дефицитом витамина Д / Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. – Кн. 1. – Изд. 2-е. – М., 1991. – С.426-437.
71. Рахит: пособие для врачей / Ф.П. Романюк, В.П. Алферов, Е.А. Колмо [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – 61 с.
72. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы./ В.Г. Ребров, О.А. Громова - М.: ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 952 с.
73. Сайгитов Р.Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина Д₃ у детей /Р.Т. Сайгитов // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С 70-79.
74. Свиначев М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности йодного дефицита у детей (диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... докт.мед. наук. – М., 2002. – 48 с.
75. Смирнова Г.Е. Роль витамина Д в развитии детского организма и коррекция его дефицита / Г.Е. Смирнова, А.В. Витебская, Н.А. Шмаков // Педиатрия. Прил. к журн. «Consilium medicum». – 2010. - № 3. – С. 7- 12.
76. Софронова Л.В. Йодурия – показатель тяжести йодного дефицита в экологически неблагоприятном регионе / Л.В. Софронова, И.П. Корюкина, Г.П. Вдовина [и др./] // Российский педиатрический журнал. – 2001. - № 6. – С. 29 – 30.
77. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник / В.Б. Спиричев— М.: МЦФЭР, 2004. —230 с.
78. Спиричев В.Б. Врожденные нарушения обмена витаминов / В.Б. Спиричев, Ю.Н. Барашнев. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
79. Спиричев В.Б. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: Уч.-метод. Пособие / Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. [и др.] – М., 2001. – 70 с.

80. Спиричев В.Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 2. Дефицит витаминов – фактор, осложняющий течение заболеваний и снижающий эффективность лечебно-профилактических мероприятий / В.Б Спиричев // Вопросы питания. – 2011. – Т.80, № 1. – С.4 – 13.
81. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей / В.Б. Спиричев // Вопросы детской диетологии. 2003. – Т.1, №1 -. С. 40 – 49.
82. Стенникова О.В. Клинико-лабораторная характеристика и профилактика нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего и дошкольного возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Стенникова Ольга Викторовна; Уральская гос. мед. академия. – Екатеринбург, 2005. – 171 с.
83. Стенникова О.В. Роль йодного обеспечения в формировании интеллектуального и соматического здоровья детского населения / О.В. Стенникова, А.Е. Боборыкина, Л.В. Левчук // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, № 3. – С.48 – 53.
84. Стенникова О.В. Физиологическая роль кальция и витамина Д: возможности пищевой коррекции дефицита у детей дошкольного и младшего школьного возраста / О.В., Стенникова, Л.В. Левчук // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Том 9. - № 2. – С141 – 145
85. Стенникова О.В. Патологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей / О.В. Стенникова, Н.Е. Санникова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Том 6. – № 4. – С.59 - 64
86. Стенникова О.В. Роль йодного обеспечения в формировании интеллектуального и соматического здоровья детского населения / О.В. Стенникова, А.Е. Боборыкина, Л.В. Левчук // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.9. - № 3. – С. 48 – 53.
87. Струков В.И. Дискуссионные вопросы рахита / В.И. Струков // Педиатрия. – 2006. - № 3. – С. 72 – 75.

88. Струков В.И. Рахит у недоношенных детей: лекция для врачей / В.И. Струков. – Пенза, 1999. – 28с.
89. Студеникин В.М. Витамин Д-зависимый рахит / В.М. Студеникин // Детский доктор. – 2000. - № 4. – С 43 – 46.
90. Терапевтическая стоматология / Под ред. Е.В. Боровского //Москва, 2004 г. - 840 с.
91. Терапевтическая стоматология / Под ред. Б.В. Кабарухина // Ростов, 2003 г. - 284 с.
92. Тутельян В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека: Справочное руководство по витаминам и минеральным веществам / В.А, Тутельян, В.Б. Спиричев, Б.П. Суханов // М.: Колос, 2002. — 423 с.
93. 59. Тюрин Ю.Н. Анализ данных на компьютере /Под ред. В.Э. Фигурнова // М.: ИНФРА-М и Финансы и статистика, 1995. – 384 с.
94. 23. Тремайне Л.Б. Значение естественного оптимального содержания фтора в питьевой воде в распространенности кариозной болезни/ Л.Б. Тремайне // Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда стоматологов, 1962. - С.121.
95. Трошина Е.А. Заболевания, связанные с дефицитом йода : уроки истории и время принятия решений / Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2011. - № 1. – С. 60 – 65.
96. Физиологическое и патофизиологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте / А.С. Николаев, Е.М. Мазурина, Г.В. Кузнецова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т.1, № 2. – С.57 – 65.
97. Царегородцева Л.В. Современные взгляды на проблему рахита у детей / Л.В. Царегородцева // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 102 – 106.
98. Чащина Н.Н. Развитие недоношенных детей, показатели минерального гомеостаза и кальцийрегулирующих гормонов в оценке состояния их здоровья в первые три месяца жизни: дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.09 / Чащина Надежда Николаевна. – Иваново, 1996. – 106 с.

99. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник для вузов. 6-е изд. В двух томах / Н.П. Шабалов. – Т.1. – Спб.: Питер, 2010. – 928 с.
100. Шарапова О.В. Йоддефицитные заболевания у детей в Российской Федерации / О.В. Шарапова, И.И. Дедов, А.А. Корсункский [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2004 – Т3, № 3 – С 8- 14.
101. Шилин Д.Е. Молоко как источник кальция в питании современных детей и подростков / Д.Е. Шилин // Педиатрия. - 2006. – Т.2. - С. 68 – 74.
102. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологической роли кальция и его значение в питании детей / Н.М. Шилина, И.Я. Конь // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т.2, № 2. – С. 7-10.
103. Шилко М.В. Дисфункции щитовидной железы и особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков: автореф. дис ... канд. мед. наук / Шилко Мария Владимировна, УГМА, Екатеринбург, 1999. – 26 с.
104. Широкова В.И. Йодная недостаточность: диагностика и коррекция / В.И. Широкова, В.И., Голоденко, В.Ф. Демин [и др.] // Педиатрия. – 2005. - № 6. – с.68 – 72.
105. Шмидт Р. Физиология человека / Р. Шмидт, Г. Тевс // М.: Мир - 2005.
106. Шугаев И.Ф.. Гетерогенность экскреции фторидов с мочой и ее значимость для организма при фторинтоксикации / И.Ф. Шугаев, И.Ш. Шульман // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1978.- №1. – С.37-40.
107. Щеплягина Л.А. Закономерности формирования роста и развития здорового ребенка// Российский педиатрический журнал. 2003. 6. С. 4 – 9.
108. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и развитие кости// Российский педиатрический журнал. 2002. 1. С. 34 – 36.
109. Щеплягина Л.А. Значение питания для формирования костей скелета у детей / Л.А. Щеплягина, О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 107 – 112.

110. Щеплягина Л.А. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи/ Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева //Российский педиатрический журнал. – 2004. - № 1. – С. 4 – 10.
111. American Dental Association. Statement on Water Fluoridation Efficacy and Safety [Электронный ресурс]. URL: // <http://www.ada.org/prof/prac/issues/statements/fluoride2.html>. (Дата посещения 12.06.2012 г).
112. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: The Impact of Fluoride on Health. //Journal of the American Dietetic Association 100 (2000): 1208–1213.
113. Antibacterial treatment needed for severe early childhood caries / L. Zhan, J.D. Featherstone, S.A. Gansky [et al.] // J Public Health Dent. – 2006. - Vol. 66, № 3. – P.174 - 179.
114. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? / D.E. Roth, P. Martz, R.Yeo [et al.] // Can. J. Public Health. – 2005. – Vol. 96, № 6. – P. 434-443
115. A programme of iodine supplementation using exclusively iodised household salt is efficient. The case of Poland. / Z. Szybinski, F. Delange, A. Lewinski, J. Podoba, M. Rybakowa, R. Wasik, L. Szewczyk, B. Huszno, F. Golkowski, E. Przybylik-Mazurek, M. Karbownik, T. Zak, J. Pantoflinski, M. Trofimiuk, I. Kinalska // European Journal Endocrinology. — 2001. — Vol.144 — P.331-338.
116. Arthur J. Thyroid function / J. Arthur, G.J.Beckett // British Medical Bull. – 1999. – Vol.55, №3. – P. 658-668.
117. Bener A. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem / A. Bener, M. Al-Ali, G.F. Hoffmann // Minerva Pediatr. – 2009. – Vol.60, № 1. – P.15-22.
118. Bower T.G.R. Development in infancy / T.G.R. Bower. – San Francisco, Freeman, 1979. –211p.
119. Brix T. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter / T. Brix, L. Hegedus // Ann. Medical. – 2000. – Vol.32, №3. – P. 153 - 156.

120. Buchi K.F. The prevalence of substance abuse among pregnant woman in Utah/ K.F. Buchi, M.W. Varner, R.A. Chase // *J Obstet. Gynecologi.* –1993, №81. –P.239-42.
121. Case-control study of breast milk calcium in mother of children with and without nutritional rickets / T.D. Thaker, F.M. Pettifor, P.R. Fischer [et al.] // *Acta Pediatr.* – 2006. - Vol.95, № 7. – P.826-832.
122. Burt, Brian A., and Stephen A. Eklund. *Dentistry, Dental Practice, and the Community* 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
123. Clarkson, John J., and Jacinta McLoughlin. Role of Fluoride in Oral Health Promotion. // *International Dental Journal* 50 (2000): 119–128.
124. Castro L.C/ Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and association with the delivery of small for gestational age neonates / L.C. Castro, C. Azen, C. Nobel, L.D. Platt // *J. Obstet. Gynecology.* –1993, №81. – P.396-401.
125. Cang C.N. Prenatal drug exposure:kinetics and dynamics / C.N Chang, C.C. Lee // *Research Monograph* 60. Rockville, MD: National Inatitut on Drug Abuse. – 1985. –P. 122-125.
126. Col N.F. Subclinical thyroid disease: clinical applications / N.F. Col, M.I. Surcs, G. H. Daniels // *JAMA.* - 2004. - Vol.291. - P. 239-243.
127. Cow milk and intestinal blood loss in late infancy / T.T.Liegler, T. Jiang, T. Romero, A. Vinco, J.A. Frants, S.E. Nelson // *J. Pediatrics.* –1999,№4. –P56-58.
128. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage / F. Delange // *Postgrad. Medical Journal.* –2001. – Vol.77. –P. 217-220.
129. De Luca H.F. – *Vitamin and Hormons.* / H.F. De Luca. – 1987. – Vol.25. – P.315.
130. Effects of povidone-iodine on *Streptococcus mutans* in children with extensive dental caries / M.S. Amin, R.L. Harryson, T.S. Benton [et al.] // *Pediatr. Dent.* – 2004. - Vol. 26, № 1. – P.5 - 10.

131. Ekstrand J., Ziegler E.E., Nelson S.E., Fomon S.J Absorption and retention of dietary and supplemental fluoride by infants // *Adv Dent Res.* – 1994. – Vol.8. – N2. – P. 175-180.
132. Environmental occurrence, geochemistry and exposure // *Fluoride in Drinking-water.* — World Health Organization, 2006. — P. 5–27. — ISBN 92-4-156319-2
133. Ekstrand, J., and A. Oliveby. Fluoride in the Oral Environment.// *Acta Odontologica Scandinavica* 57 (1999): 330–333.
134. Gillcrist, James A., David E. Brumley, and Jennifer U. Blackford. Community Fluoridation Status and Caries Experience in Children.// *Journal of Public Health Dentistry* 61 (2001): 168–171.
135. Gmelins handbook of inorganic chemistry, system. № 5. F. Fluorine. Suppl. v. 2. The element, B., 1980.
136. Griffin, S. O., K. Jones, and S. L. Tomar. An Economic Evaluation of Community Water Fluoridation.// *Journal of Public Health Dentistry* 61 (2001): 78–86.
137. Illingworth R.S. The development of the infant and young child, normal and abnormal / R.S. Illigworth. – Edinburgh, London: E.S. Livingstone Ltd, 1975. – 12p.
138. Iodine deficiency in France / M. Valeix, M. Zarebska, P. Preziosi, P. Galan, B. Pelletier, S. Hercberg // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1766 - 1767.
139. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of century / F. Delange, B. de Benoist, E. Pretell, J. Dunn // *Thyroid.* - 2001. - Vol. 11. - P. 437-447.
140. International Collaborative Research on Fluorides: Research Needs Workshop, sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, May 1999. International Collaborative Research on Fluoride. // *Journal of Dental Research* 79 (2000): 893–904.

141. Ketley C.E., Lennon M.A. Determination of fluoride intake from urinary fluoride excretion data in children drinking fluoridated school milk// *Caries Res.* – 2001. – Vol. 35. – P.252-257.
142. Kvicala J. Effect of iodine and selenium upon thyroid function / J. Kvicala, V. Zamrazil // *Cent European Journal Public Health* — 2003. — Vol.11. — P. 107- 113.
143. Lazarus J.H. Thyroid hormone and intellectual development: a clinicians, view / J.H. Lazarus // *Thyroid.* – 1999. – Vol.9, №7. – P. 659-660.
144. Mendes H. Endemic goiter in public health (in Portugese) / H. Mendes, Zagalo-Cardoso // *Acta Medical Portuguesa.* – 2002. — Vol.15. — P.29- 35.
145. Michaëlis L., *Klin. Wschr.*, 1935, 14, 94
146. 66. Monitoring of renal fluoride excretion in community preventive programmes on oral health. Edited by: T.M. Martaller. Geneva, 1999, WHO
147. Mulvihill J.J. Fetal alcohol syndrome: seven nev cases / J. J. Mulvihill, J.T. Klimas, D.S. Stokes // *Amer. J. Obstet and Gynecol.* – 1976. –Vol.125. –N.7. –P. 937-941.
148. 96. National Institutes of Health (NIH). Diagnosis and Management of Dental Caries Throughout Life.// *Consensus Statement 2001, March 26–28, Vol. 18, No. 1.*
149. 415. Nutritional rickets around the world: causes and future directions / T.D. Thaker, P.R. Fischer, M.A. Strand [et al.] / *Ann. Trop. Pediatr.* – 2006. - Vol. 26, № 1. – P.1-16.
150. Office of the Surgeon General. Oral Health in America: A Report of the Surgeon General. Rockville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, 2000.
151. Ojule A.C. The influence of iodine deficiency on the cognitive performance of school children in Saki, south-west Nigeria / A.C. Ojule, B.O. Osotimehin // *African Journal Medical Science.* – 1998. – Vol.27. – P. 95-99.
152. Pedersen K.M. Iodine in drinking water varies by more than 100-fold in

Denmark: Importance for iodine content of infant formulas / K.M. Pedersen, P. Laurberg, S. Nohr, A. Jorgensen, S. Andersen // *European Journal Endocrinology*. - 1999. - Vol.140. - P. 400-403.

153. Petersen PE, Lennon MA (2004). «Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach». *Community Dent Oral Epidemiol* 32

154. Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents / P. Langer, M. Tajtakova, P. Bohov, I. Klimes // *Thyroid*. – 1999. – Vol.9, №6. – P. 557 - 562.

155. Randomized controlled clinical trial on the evaluation of bacteriostatic effects of a novel povidone-iodine/fluoride foam in children with high caries risk / X. Xu, J.Y. Li, Z.D. Zhou [et al.] // *Quintessence int*. – 2009. - Vol. 40, № 3. – P.215 – 223.

159. Schmidt H.J. *Kariesprofilaxies durch Fluor*, 1967

160. Schumm-Draeger P.M. Optimal recurrence prevention of iodine deficiency related goiter after thyroid gland operation. A prospective clinical study / P.M. Schumm-Draeger, A. Encke, K.N. Usadel // *Internist*. – 2003. – Vol.44. – P. 420-426, 429-432.

161. Screening for thyroid disease: a recommendation from the U. S. Preventive Services Task Force // *Ann. Internist Medical* - 2004. - Vol.140. - P. 125-127.

162. Sheiham A (2001). «Dietary effects on dental diseases» (PDF). *Public Health Nutr* 4

163. Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency: the case of Belgium / F. Delange, A. Van Onderbergen, W. Shabana, E. Vandemeulebroucke, F. Vertongen, D. Gnat, M. Dramaix // *European Journal Endocrinology*. — 2000. — Vol. 143. — P. 189- 196.

164. Stephen, K. W. Fluoride Prospects for the New Millennium: Community and Individual Patient Aspects.// *Acta Odontologica Scandinavica* 57 (1999): 352–355.

165. Taves D. Determination of submicromolar concentration of fluoride in biological samples// *Talanta*. - 1968. – Vol.15. – P.1015-1023.

166. 100. Ten J. M., and Cor van Loveren. Fluoride Mechanisms.// Dental Clinics of North America 43 (1999): 713–742.
167. Thompson C. Dietary recommendations for iodine around the world / Thompson C. // IDD Newsletter. - 2002. - V108. - №3. - P. 38-42.
168. Toft A. Thyroid hormone treatment, holy and when? / A. Toft // Thyroid international. - 2001. - №4. - P. 12-15.
169. 74. Tusl I. "Clin. Chim. Acta", 1970, 27, 216-218218.
170. 99. Warren, John J., and Steven M. Levy. Systemic Fluoride: Sources, Amounts, and Effects of Ingestion.// Dental Clinics of North America 43 (1999): 695–711.
171. Whitford G.M. Fluoride Metabolism and excretion in children// J Public Health Dent . - 1999. - Vol. 59. - N4. - P. 224-228.
172. WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use (1994)."Fluorides and oral health" (PDF). WHO technical report series 846. World Health Organization.
173. Zimmerman M.B. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a oneyear prospective trial in northern Morocco / M.B. Zimmerman, D. Moretti, N. Chaouki, T. Torresani // Thyroid. - 2003. - Vol.13. - P. 199-203.
174. Zimmermann M.B. Iron Status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Cote d'Ivoire / M.B. Zimmerman // Into Journal Vitamin. Res. — 2002. — Vol.72. — P. 19 - 25.