

Научный центр здоровья детей
Российской академии медицинских наук
Союз педиатров России

Остеопения у детей диагностика, профилактика и коррекция

Пособие для врачей

Москва 2005

Пособие "Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция)"
Содержит обобщенные данные отечественной и зарубежной литературы, а так же результаты собственных исследований по проблемам остеопении в детском возрасте. Пособие предназначено для педиатров и врачей других специальностей, а так же для студентов медицинских ВУЗов.

Авторский коллектив:

Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, М.В. Коваленко, Волков,
И.В. Круглова, Е.Н. Арсеньева, М.И. Баканов, И.К. Волков.

Авторский коллектив:[®]

Союз педиатров России. Научный центр здоровья детей РАМН

Оглавление

I. Введение

II. Диагностика остеопороза

2.1. Остеоденситометрия

2.2. Биохимические маркеры костного метаболизма

III. Эпидемиология остеопороза у детей

IV. Факторы риска снижения костной массы у детей

V. Возрастные особенности минерализации скелета

VI. Профилактика остеопороза

Список сокращений, употребляемых в тексте:

ИЛ-1 интерлейкин 1

ИЛ-6 интерлейкин 6

ИФР - 1 инсулинеподобный фактор роста 1

КТ компьютерная томография

КЩФ костная щелочная фосфатаза

МПК минеральная плотность костной ткани

ОП остеопороз/osteопения

ОС остеокальцин

ПКМ пиковая костная масса

СД 1 сахарный диабет 1 типа

УЗ денситометрия - ультразвуковая денситометрия

ХЗЛ хронические заболевания легких

DEXA (dual energy x-ray absorbcionometry) двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Area площадь сканируемой поверхности

ВМС содержание минерала в костной ткани **BMD** минеральная костная плотность

I. Введение

Остеопороз - системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением её микроархитектоники, следствием чего являются переломы. Остеопороз относится к числу распространенных болезней. В среднем он развивается у 40% женщин и у 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше. Остеопороз - болезнь, резко ухудшающая качество жизни.

По значимости проблемы, остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных болезней (сердечно-сосудистая, онкологическая патология, сахарный диабет).

Переломы, связанные с остеопорозом, регистрируются чаще, чем инфаркт миокарда, инсульты и рак молочной железы. Установлено, что практически каждый пятый пациент с остеопоротическими переломами шейки бедра в течение года умирает (рис.1).

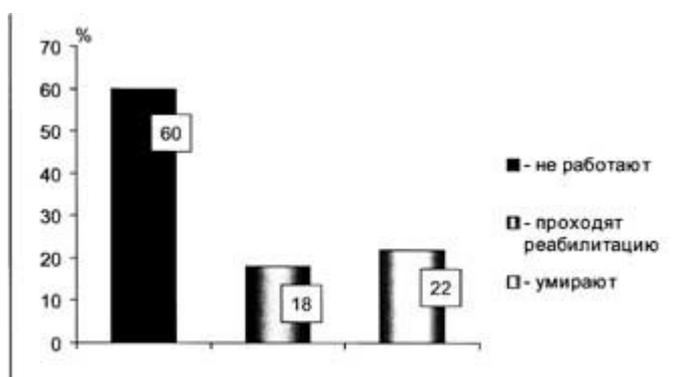


Рис. 1. Исходы переломов шейки бедра в течение первого года наблюдения (Schurch et al, 1996)

Число случаев смерти от перелома шейки бедра у женщин равно погибшим от рака молочной железы и в 4 раза больше, чем от рака эндометрия.

Остеопороз ведет не только к переломам шейки бедра. Достаточно часто возникают переломы позвоночника. Большинство этих больных требуют длительного ухода. Переломы при остеопорозе позвоночника сопряжены с хроническим болевым синдромом, потерей веса, деформацией позвоночника, снижением функции легких, повышенной заболеваемостью и смертностью пациентов.

Медико-социальный ущерб от остеопороза измеряется в млрд долларов, сотнях тысяч больных и инвалидов.

Экономические затраты на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с остеопоротическими переломами определяются как очень высокие. Так ежегодные траты только на госпитализированных пациентов с переломами шейки бедра составляют 300 в Швеции, 600 - во Франции и 847 млн Евро - в Англии.

Серьезность проблемы остеопороза трудно преувеличить, поскольку к 2050 году прогнозируется увеличение числа остеопоротических переломов шейки бедра до 6.260.000 случаев.

До недавнего времени развитие остеопороза связывали с потерей костной массы, поэтому остеопороз рассматривался как болезнь исключительно пожилых людей. В настоящее время доказано, что истоки остеопороза лежат в детском возрасте.

Детский возраст привлекает внимание потому, что в этот период интенсивно увеличивается костная масса. В этом плане особое значение придают периоду полового созревания, так как к его завершению уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86%, а в отдельных участках 100% костной массы взрослого человека.

Формирование пиковой костной массы ПКМ является ключевым этапом возрастного развития скелета и важным физиологическим моментом, определяющим прочность кости на протяжении всей жизни человека. Есть мнение, что ОП чаще развивается в случаях, когда костная масса не добывает генетически детерминированной величины ПКМ. От уровня ПКМ, собственно, и зависит риск развития остеопороза на фоне естественных потерь костной массы с возрастом.

В последнее десятилетие все больше появляется научных данных, свидетельствующих о том, что понимание этиопатогенеза остеопороза взрослых неразрывно связано с совершенствованием методов количественной оценки костной массы у растущего организма ребенка, изучением факторов риска нарушения процесса накопления костной массы и изучением возрастных особенностей минерализации скелета.

II. Диагностика костной минеральной плотности и костного метаболизма

Остеоденситометрия

Для определения минеральной костной массы (ВМС) и костной минеральной плотности (ВМД) в отдельных участках скелета и во всем скелете широко используют неинвазивные методы исследования. Знание этих показателей имеет большое практическое значение, так как содержание

Остеопения у детей

минерала в костной ткани и минеральная костная плотность определяют прочность костей скелета.

Для оценки минеральной плотности костной ткани в настоящее время применяется несколько методов: рентгенография костей скелета, фотонная и рентгеновская денситометрия, количественное ультразвуковое исследование, а также количественная компьютерная томография.

Рентгенография костей скелета. По рентгенограмме визуально можно диагностировать остеопороз при потере не менее 20-30% костной массы. Кроме того, этот метод по своей точности и воспроизводимости результатов значительно уступает современным методам остеоденситометрии.

Фотонные и рентгеновские денситометры подразделяются на моно- и дихроматические. Монохроматические дают возможность исследовать только кортикальную ткань, дихроматические методы - кортикальную и трабекулярную

кость, что позволяет определять минеральную костную плотность периферического и осевого скелета.

Метод фотонной абсорбциометрии основан на прохождении фотонов из наружного радиоизотопного источника через кость к детектору. Низкая энергия фотонов способствует максимальному контрасту между костью и мягкими тканями. Однако ослабление фотонного пучка мягкими тканями не позволяет применять этот метод для осевого скелета. Метод двухфотонной абсорбциометрии основан на использовании двух дискретных фотонных источника излучения, что позволяет отдельно определить толщину мягких тканей и количество костных минералов на пути пучка. С помощью этого метода можно измерить содержание минерала в любом участке скелета.

Методы фотонной абсорбциометрии применяются все реже, так как имеют источник радиоактивного излучения. Кроме того, они требуют периодической замены источника излучения, что также ограничивает их применение.

В последнее десятилетие широкое распространение получили рентгеновские денситометры, в которые вместо радиоактивного установлены рентгеновские источники излучения.

Для диагностики минеральной плотности костной ткани (МПК) наибольшее признание получил метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA или DEXA - dual energy x-ray absorbciometry), который сочетает в себе ряд выгодных качеств: возможность исследования осевого и периферического участков скелета, высокую чувствительность и специфичность, точность и низкую ошибку воспроизводимости, минимальную дозу облучения и быстроту исследования. Многие приборы снабжены программой total body, позволяющей определить содержание минералов во всем скелете, исследовать мягкие ткани (мышечную и жировую). Методом DXA, в результате сканирования определенного участка скелета, производится измерение двух величин: площади сканируемой поверхности (Area , cm^2) и содержания костного минерала (ВМС - Bone Mineral Content, г), из которых далее вычисляется еще один клинически значимый параметр - проекционная минеральная костная плотность BMD - Bone Mineral Density ($\text{BMD} = \text{ВМС} / \text{Area}$, $\text{г} / \text{см}^2$).

Поскольку минеральная плотность кости не одинакова в разных отделах скелета, возникает необходимость использовать стандартные программы сканирования (исследование стандартных участков тела в стандартном положении) для поясничной области, дистального отдела костей предплечья, шейки бедра, др. В настоящее время наиболее широко используются стандартные автоматические программы для оценки минеральной плотности поясничного отдела позвоночника (в двух проекциях), проксимального отдела бедра, костей предплечья и всего тела. Компьютерное обеспечение остеоденситометров содержит референтную базу - нормативные показатели по полу и возрасту. Для проведения исследований в педиатрической практике особое значение имеет наличие специальной педиатрической программы, позволяющей определять минеральную плотность костной ткани у детей, начиная с рождения.

Современные денситометры позволяют быстро оценивать полученные результаты. Данные МПК пациента автоматически сравниваются с нормативными, рассчитывается отклонение индивидуальных значений от средневозрастной нормы (Z-критерий), от пиковой костной массы лиц соответствующего пола (Т-критерий), а также определяется величина стандартного отклонения от среднестатистических

показателей. Величина стандартного отклонения позволяет количественно различить варианты нормы, остеопению и остеопороз.

В педиатрической практике, в отличие от взрослых, диагностическое значение имеет только Z-критерий. Этот показатель зависит от возраста. Он учитывает разницу между МПК пациента и среднестатистической нормой для здоровых детей этого же возраста и пола.

Считается, что наиболее информативно исследование двух областей скелета, поскольку это снижает вероятность ошибки и риск «пропустить» остеопороз. Решение вопроса об исследовании центрального или периферического скелета зависит от поставленной клинической задачи. Считается, что измерение минеральной костной плотности дает ответ на основные клинические вопросы, какой у данного больного риск возникновения переломов и как меняется костная плотность у пациента с возрастом или в ходе проводимой терапии.

Развитие метода количественной компьютерной томографии позволяет осуществить пространственное разделение кортикальной и трабекулярной кости, а также получить объемные, а не плоскостные ее характеристики. Кроме того, при компьютерной томографии исключается проекционное наложение прилежащих костных структур и окружающих тканей, что повышает точность измерения костной массы. Однако, этот метод является дорогостоящим и дает относительно большую лучевую нагрузку, что ограничивает его применение в педиатрической практике.

В последние годы активно развивается количественная ультразвуковая денситометрия, которая позволяет оценивать состояние костной ткани по скорости прохождения ультразвуковой волны через кость (SOS-speed of sound) и величине ее затухания в кости (BUA - broadband ultrasound attenuation). Названные показатели отражают эластичность, жесткость и прочность кости. Однако, при сравнительной оценке ультразвуковой и рентгеновской денситометрии приводятся противоречивые результаты. Есть мнение, что оба метода способны достаточно точно оценить костную массу и риск переломов. По мнению других исследователей возможности ультразвуковой денситометрии ограничены.

Вместе с тем есть немало сторонников этого метода как у нас в стране, так и за рубежом. Они считают, что количественное ультразвуковое исследование является перспективным методом изучения костной ткани. Отмечается его простота и удобство для скрининга. К положительным качествам УЗ-денситометрии относят отсутствие лучевых нагрузок, скорость исследования, большую точность, хорошую воспроизводимость метода.

С 1994 года по рекомендации экспертов ВОЗ частота встречаемости остеопороза оценивается только по результатам рентгеновской двух-энергетической остеоденситометрии (DXA), которую считают «золотым стандартом» диагностики минеральной костной плотности.

Биохимическая диагностика (маркеры костного метаболизма)

В последние годы все больше внимания уделяется лабораторным методам исследования, позволяющим быстро и точно оценить костный метаболизм. Доказано, что биохимические маркеры позволяют на ранних этапах диагностировать признаки потери костной массы и тем самым прогнозировать риск переломов; выявлена информативность маркеров для оценки эффективности различных методов профилактики остеопороза.

Установлена взаимосвязь биохимических маркеров костного метаболизма с

минеральной плотностью костной ткани и линейным ростом. Среди биохимических маркеров костного метаболизма выделяют:

а) маркеры костеобразования:

- остеокальцин (определяется в сыворотке или плазме крови);
- изофермент щелочной фосфатазы - костная щелочная фосфатаза (определяется в сыворотке или плазме крови);
- С- и N- концевые пропептиды проколлагена 1-го типа (определяются в сыворотке крови); б) маркеры костной резорбции:

- тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ определяется в сыворотке крови);
- продукты деградации коллагена 1 типа - перекрестные соединения, пиридинолин и деоксипиридинолин в моче, структурно тесно связанные с ними так называемые поперечные сшивки С- и М-концевые телопептиды коллагена 1 типа (определяются в сыворотке или плазме крови, а также в моче);

- гидроксипролин в моче- продукт деградации коллагена (определяется в моче), а) маркеры костеобразования:

Наиболее информативными маркерами костного формирования считают остеокальцин и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), резорбции - С-концевые телопептиды коллагена 1 типа (поперечные сшивки).

Остеокальцин (ОС) синтезируется остеобластами и является наиболее распространенным неколлагеновым белком костного матрикса, специфичен для костной ткани и дентина. ОС рассматривается как один из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости «костного оборота».

Функция остеокальцина до конца не изучена, однако установлено, что химическая структура позволяет ему вступать во взаимодействие с гидроксиапатитом.

В онтогенезе остеокальцин появляется одновременно с началом минерализации кости. Остеокальцин включается во внеклеточный матрикс костной ткани. Показано, что остеокальцин появляется в крови в результате секреции из клеток кости, а не из-за распада костного матрикса. Уровень остеокальцина в сыворотке хорошо коррелирует с процессом образования кости, что доказано с помощью гистоморфометрии и изучения кинетики обмена кальция. Уровень остеокальцина растет с возрастом, незначительно повышаясь в возрасте 5-6 лет, и достигает максимума у девочек к 11-12 годам, у мальчиков - к 13-14 годам, что соответствует максимальному приросту длины тела в этом возрасте. После завершения ростового скачка уровень остеокальцина снижается

Есть данные, что девочки достигают взрослых значений ОС раньше, чем мальчики.

Пик остеокальцина выявляется у девочек к 11-12, у мальчиков - к 13-14 годам.

Содержание ОС у детей больше связано со скоростью роста, чем с биологическим возрастом.

Костная щелочная фосфатаза (КЩФ)

Установлено, что на фоне роста костная щелочная фосфатаза несущественно повышается в 5-6 лет, и достигает пика у девочек к 11-12

годам, у мальчиков - к 13-14 годам. Ее уровень снижается в позднем пубертате и до 12 лет уровень КЩФ у девочек несколько выше, чем у мальчиков, затем резко падает, что, по-видимому, обусловлено нарастанием эстрогенов на фоне полового созревания и уменьшением активности костного формирования. Оценка динамики КЩФ имеет большое значение для характеристики минеральной плотности костной ткани. Установлена прямая корреляционная зависимость между активностью КЩФ и ионизированным кальцием крови, что согласуется с данными об участии КЩФ в

минерализации костного матрикса. Есть сведения, что уровень КЩФ у девочек в период полового созревания в 10 раз выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Маркеры костной резорбции.

В процессе резорбции остеокласты секретируют смесь кислых и нейтральных протеаз, которые последовательно переваривают волокна коллагена. При этом в кровоток попадают молекулярные фрагменты, содержащие пиридинолин. Продуцируемые остеокластами исходные фрагменты подвергаются дальнейшему расщеплению в печени и почках до низкомолекулярных соединений и выводятся с мочой. Таким образом, присутствующие в крови пептидные производные коллагена I типа могут иметь двоякое происхождение: 1) быть остаточными продуктами синтеза коллагена I типа (С - и N- концевые пропептиды) или 2) быть продуктами распада в результате действия остеокластов (перекрестносвязанные N- и С- телопептиды).

Карбокси-терминальные (С-концевые телопептиды) человеческого коллагена I типа являются наиболее информативными маркерами костной резорбции. Поскольку коллаген составляет основу органического матрикса кости, то содержание телопептидов в сыворотке крови и моче наиболее точно характеризует процессы резорбции.

Установлено, что концентрация телопептидов имеет тенденцию к росту с возрастом ребенка. Отмечается относительное повышение уровня С-концевых телопептидов в период полуростового скачка (5-6 лет) и значительный подъем - в период пубертатного спурта. В периоде полового созревания отмечается два пика подъема этого биохимического маркера в сыворотке крови. Первый соответствует возрасту 11-12 лет и связан с наибольшим темпом роста скелета у девочек, второй - возрасту 13-14 лет и обусловлен максимальным увеличением длины тела у мальчиков. Полученные данные отражают более высокие темпы ремоделирования, то есть такое состояние метаболизма, когда интенсивно протекают как формирование, так и резорбция костной ткани.

Определение биохимических маркеров костного метаболизма позволяет оценить согласованность возрастной динамики маркеров и минеральной плотности кости, диагностировать нарушения накопления костной массы у здорового и больного ребенка, а также оценить эффективность методов и средств профилактики и лечения.

III. Эпидемиология остеопороза у детей и подростков

Эпидемиология и медико-социальные проблемы остеопении и остеопороза в педиатрической практике во многом остаются не известными. Это в первую очередь связано с отсутствием в педиатрических лечебно-профилактических учреждениях денситометров, оснащенных детскими программами для оценки костной плотности и отечественных нормативов.

В последнее время стали появляться данные о частоте остеопении у детей, особенно подросткового возраста. Есть данные (Михайлов С.А., Малинин В.Л., Мазуренко О.Г., 2003), что частота встречаемости ОП у лиц 15-18 лет составляет 44% (DEXA - L₂-L₄). Приводятся данные о том, что снижение МПК на 11-32% имеют до 57,14% подростков 15-16 лет. При этом остеопения/остеопороз диагностированы у 43,48% обследованных.

В Мурманской области снижение минеральной плотности костной ткани зарегистрировано у 29% детей 8-17 лет, в том числе у 23% практически здоровых

субъектов (Будова А.П., Балашова А.Т., 2003).

Проведенные нами (Л.А.Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, И.В.Круглова, А.О.Богатырева, 2003-2004) эпидемиологические исследования практически здоровых детей 5-16 лет выявили снижение костной минеральной плотности (остеопению/остеопороз) у 10 - 30% обследованных в зависимости от возраста. Остеопения существенно чаще регистрировалась в подростковом возрасте.

Клиническая значимость остеопении и остеопороза в детском возрасте до конца не установлена. Существует несколько взглядов на эту проблему.

За рубежом полагают, что у детей на фоне интенсивных ростовых процессов может возникать диссоциация между темпами роста костей скелета и уровнем предобеспеченности кальцием, которая и приводит к развитию остеопении или даже остеопороза. При дефиците потребления кальция остеопения и остеопороз не исчезают при завершении ростовых процессов. В последнее время все чаще высказывается точка зрения о том, что пониженный уровень костной массы в детском возрасте обусловлен воздействием множества факторов риска, и может вести к остеопорозу в трудоспособном и пожилом возрасте.

IV. Факторы риска снижения минеральной костной плотности у детей

Накопление костной массы в детском возрасте является результатом взаимодействия многих факторов. Считается, что генетические факторы определяют вариабельность костной минеральной плотности на 80%, другие, в том числе экзогенные причины - на 20-25%. Последние могут существенно воздействовать на процессы накопления костной массы, модифицировать генетическую программу, и, таким образом, снижать уровень пиковой костной массы.

В настоящее время достаточно хорошо изучены факторы, способные вызывать снижение минеральной плотности кости у детей (остеопению/остеопороз).

Чаще всего выделяют следующие факторы риска - генетические, гормональные, внешнесредовые (стиль жизни, особенности питания, употребление ряда лекарственных препаратов, ятрогенные, а также хронические болезни (табл. 1).

Таблица 1 - Факторы риска снижения костной минеральной плотности у детей

Факторы риска	Состояния, заболевания
Генетические	- женский пол, - низкая пиковая масса кости у родителей, - некоторые генетически зависимые болезни
Гормональные	- позднее начало менструации, - аменорея, - нарушение менструальной функции
Внешнесредовые	- курение, - употребление алкоголя, - гиподинамия, - избыточная двигательная активность, - длительная иммобилизация, - низкое потребление кальцийсодержащих продуктов, - дефицит витамина D в пище

Ятрогенные	<ul style="list-style-type: none"> - глюкокортикоиды, - тиреоидные гормоны, - химиопрепараты, - фуросемид, - антиконвульсанты
Хронические соматические болезни	<ul style="list-style-type: none"> - болезни печени и других органов пищеварения, - патология почек, - хроническая бронхолегочная патология, др.

Эти факторы риска в равной степени могут быть отнесены к взрослым и, в небольшой модификации, к детям.

Многие генетические дефекты связаны с остеопенией/остеопорозом. Наиболее типичной генетически обусловленной патологией, сопровождающейся остеопорозом и переломами костей, является несовершенный остеогенез.

Нарушение формирования костного матрикса и его минерализации может быть связано с полиморфизмом генов рецепторов витамина D, эстрогена, коллагена I типа, который рассматривается в качестве фактора риска развития остеопороза.

Приводятся данные о том, что задержка пубертата и дефицит половых стероидов также имеют значение для развития остеопении и остеопороза в подростковом и трудоспособном возрасте.

Отмечается, что пациенты с гипогонадизмом часто имеют снижение костной минеральной плотности.

Достаточно широким является спектр внешнесредовых факторов риска, среди которых наибольшее значение имеют недостаточное питание и гипокинезия.

Состояние костной массы ухудшается при недостаточности питания разного характера (табл. 2).

Таблица 2 - Факторы питания влияющих на костную массу

Причины/характер дефицита	Основные механизмы, ведущие к нарушению формирования и минерализации кости
Мальабсорбция	Дефицит минералов и компонентов костного матрикса ведет к снижению костеобразования
Кальций	Снижение костеобразования, накопления костной массы, нарастание неминерализованного остеоида
Медь	Снижение прочности поперечных соединений коллагена (Gross-links), мышечная слабость
Витамин D	Снижение всасывания кальция в кишечнике, снижение синтеза остеокальцина, нарушение минерализации костного матрикса, мышечная слабость
Витамин C	Снижение гидроксирования пролина с уменьшением образования костного коллагена, снижение образования остеоида, нарушение созревания остеобластов
Витамин K	Нарушение синтеза молекул остеокальцина, минерализации костного матрикса

Вегетарианская диета, богатая пищевыми волокнами	Недостаточное поступление и всасывание кальция
Анорексия невроза	Гипогонадизм, недостаточное образование IGF-1, дефицит поступления нутриентов, истощение, повышенный выброс кортизола
Тотальное парентеральное питание	Неадекватное поступление витаминов и минералов ведет к недостаточной костной минерализации
Недоношенные дети	Длительная вентиляция легких, применение глюкокортикоидов, диуретиков и недостаточное питание сопровождаются снижением процессов костного формирования и минерализации.

Среди компонентов пищи кальций наиболее существенно влияет на формирование костной ткани. Недостаточное потребление кальция отрицательно сказывается на линейном росте, позже - сопровождается уменьшением минеральной плотности костной ткани. В то же время доказано, что добавки кальция к рациону сопровождаются повышением костной плотности.

Установлено, что формирование прочной кости связано с достаточным потреблением белка. При дефиците белка в рационе снижается костная масса. Формирование и минерализация костной ткани существенно нарушается при дефиците в организме витамина Д.

Большое значение для нормального формирования и развития скелета имеют также фосфор, железо, медь, цинк, йод, марганец, витамины К, С, группы В, особенно В₆. Необходимо иметь в виду, что существуют ятрогенные факторы риска развития остеопении и остеопороза. Снижение МПК нередко диагностируется на фоне приема некоторых медикаментов. К таким препаратам относят глюкокортикоиды, химиотерапевтические препараты (метотрексат, 6-меркаптопурин и др), антиконвульсанты, L - тироксин.

В последние годы считается, что ряд хронических болезней у детей могут сопровождаться развитием остеопении и остеопороза. Число хронических болезней, способных привести к развитию ОП у детей, достаточно велико. Это болезни печени, почек, хронические болезни легких, целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эндокринная патология, особенно сахарный диабет и др. В связи с этим за рубежом нередко остеопороз при соматических болезнях называют симптоматическим остеопорозом.

Развитие ОП при хронических болезнях имеет мультифакториальную природу. При этом негативное влияние хронических болезней на кость может быть значительно отдалено по времени и усиливаться неполноценным питанием, снижением двигательной активности, применением большого количества медикаментов.

Отдельно выделяют транзиторную остеопению/остеопороз, которая нередко регистрируется при задержке роста и пубертата, в период пубертатного скачка роста, длительной иммобилизации и т.п..

Одним из важнейших внешнесредовых факторов, влияющих на прочность кости, является физическая активность. Получено много убедительных фактов, свидетельствующих о том, что гиподинамия способствует уменьшению костной массы, снижает темпы минерализации скелета. В то же время доказано, что

механическая нагрузка на кость способствует нарастанию костной массы. Эпидемиологические исследования за рубежом и в России свидетельствуют о значительной распространенности у детей факторов риска, нарушающих возрастные закономерности накопления и минерализации костной массы.

V. Возрастные особенности минерализации скелета у детей

В онтогенезе костная система, как и другие системы организма человека, претерпевает возрастные изменения. Закладка и развитие скелета начинается со 2-го месяца внутриутробного развития и продолжается до 25-30 лет.

Возрастные изменения скелета наиболее заметны в первые два года постнатального периода, в возрасте 8—10 лет и в период полового созревания, когда наблюдаются интенсивные процессы линейного роста.

Рост тесно взаимосвязан с развитием органов и систем ребенка. Рост приводит к появлению количественных различий в структуре и функциях органов и систем развивающегося организма. Развитие обуславливает появление качественных изменений в морфологической структуре и организации деятельности физиологических систем.

Применительно к костям скелета ростовые процессы характеризуются увеличением линейных размеров костей. Развитие костной системы связывают с каскадом дифференцировочных процессов в клетках и тканях, а также накоплением минерала и увеличением костной минеральной плотности с возрастом.

Костная ткань ребенка интенсивно обновляется. В детском и подростковом возрасте костный баланс, т.е. конечная разница между количеством разрушенной и вновь образованной костной ткани (кортикальной и трабекулярной) в каждом цикле ремоделирования остается положительным.

Скорость обновления костной ткани у детей достигает 30-100% в год и осуществляется на 100% её поверхности. Это существенно отличается от перестройки костной ткани у взрослых. В сочетании с высокой частотой активации ремоделирования положительный костный баланс обеспечивает эффективный механизм быстрого увеличения костной массы, свойственный детству.

Интенсивное накопление костной ткани со скоростью примерно 8% в год продолжается до 20-30 лет .

Многочисленные исследования убедительно доказали, что костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани.

Во время детства костная масса растет параллельно с увеличением размеров тела.

Рост костной массы сопровождается повышением содержания в костях кальция.

В первые 7 лет жизни ежедневный прирост кальция в костях составляет около 100 мг, в период половой зрелости - увеличивается до 350 мг. После прекращения роста скелета, ежедневное удержание кальция в костях составляет 15 мг. Считается, что костная масса продолжает увеличиваться после прекращения линейного роста. В последнее время появились данные о том, что небольшое увеличение костной массы может продолжаться после прекращения роста. Этот факт объясняется некоторым увеличением размеров и усилением минерализации костей.

Физиология накопления костной массы неразрывно связана с достижением так называемой пиковой костной массы, которая определяет прочность скелета взрослого человека. Возраст достижения пиковой костной массы до настоящего времени окончательно не выяснен.

В период с 10 до 14 лет в поясничном отделе позвоночника происходит увеличение

костной минеральной плотности на 40% .

Собственные наблюдения (Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева, И.В.Круглова, А.О.Богатырева, 2003-2004) возрастных особенностей минерализации основаны на обследовании 605 практически здоровых детей 5-16 лет.

Обследованные дети не отличались по социальному статусу семьи, пищевым привычкам, двигательной активности и не имели хронической патологии, которая способна отрицательно влиять на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани.

В исследование не включались дети с наследственными и приобретенными заболеваниями костно-мышечной системы, хроническими заболеваниями печени, почек, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, синдромом мальабсорбции и профессиональные спортсмены.

Возрастные показатели костной минеральной плотности оценивали по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника (L₂-L₄) на денситометре «DPX-MD+» (Lumar США), оснащенном компьютерной «детской» программой.

Полученные данные сравнивались с референтной базой прибора.

Уровень минерализации скелета анализировали по содержанию минерала в костной ткани (ВМС - Bone Mineral Content, г), минеральной костной плотности (ВМД - Bone Mineral Density, г/см²) и Z-критерию (Z-score). Последний характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей того же пола и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). В соответствии с критериями ВОЗ нормальная минеральная плотность диагностировалась при Z-score > -1 SD, снижение (остеопения) при Z-score < -1 SD, но > -2,5SD, остеопороз - при Z-score < -2,5 SD.

Закономерности минерализации скелета (L₂-L₄).

Анализ результатов денситометрии позволил установить значительную дисперсию значений ВМС (рис.2). Заметный разброс индивидуальных значений отмечен в каждой возрастно-половой группе.

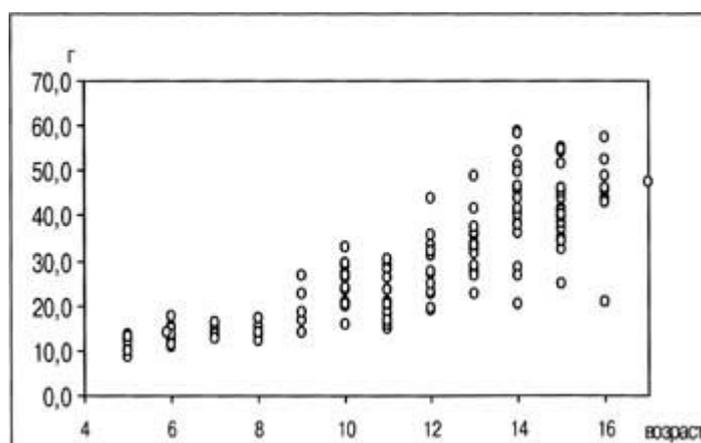


Рис 2 *Вариабельность показателей ВМС (L₂ -L₄) У детей*

В целом с 6 до 16 лет у девочек уровень ВМС возрастал с 13,72 до 46,23 г., (236,5 %), у мальчиков - с 13,53 г до 45,4 г (235,5 %). Наибольшие темпы прироста имели место у девочек с 9 до 10 (29,6 %) и с 12 до 13 лет (42,4%); у мальчиков - с 8 до 9 лет (36,9 %), с 11 до 12 лет (32%) и с 13 до 14 лет (26 %) (табл. 3).

Таблица 3 - Темпы прироста ВМС у детей (L₂-L₄)

Возрастные промежутки	Прирост ВМС (%)	
	Мальчики	Девочки
5-6 лет	15,8	-
6-7 лет	7,2	0
7-8 лет	0	20
8-9 лет	36,9*	16,6
9-10 лет	27,3	29,6*
10-11 лет	0	3,2
11-12 лет	32*	15,5
12-13 лет	16	42,4*
13-14 лет	26*	0
14-15 лет	3	10,4
15-16 лет	6,5	6,9

У практически здоровых детей с 10 до 16 лет прирост минерала (ВМС) составил в поясничном отделе позвоночника - у девочек 97,6%, у мальчиков - 90,7%. Средние значения ВМС у девочек с 10 до 16 лет выше, чем у мальчиков с достоверным отличием показателей в 11 и 13 лет ($p < 0.05$, $p < 0.01$ соответственно).

С 14 летнего возраста средний уровень ВМС у девочек становился близким. С соответствующими значениями ВМС.

Возрастные показатели минеральной костной плотности также отличались значительной вариабельностью в каждом возрасте.

Динамика ВМД повторяла возрастное увеличение ВМС, но кривая роста этого показателя более пологая. Значения ВМД мальчиков с 5 до 16 лет увеличивались с 0,59 до 1,09 г/см² (70,3%), у девочек - с 0,65 до 1,09 г/см² (67,7%). Причем у мальчиков (табл. 4) значимый прирост минеральной костной плотности отмечался с 8 до 9 лет (23%), с 11 до 12 лет (17%) и с 13 до 14 лет (9%), что связано с увеличением не только длины, но и массы тела. У девочек пик минерализации был отмечен с 12 до 13 лет (19%).

Таблица 4 - Темпы прироста ВМД у детей (L₂-L₄)

Возрастные промежутки	Прирост ВМД (%)	
	Мальчики	Девочки
5-6 лет	8,5*	-
6-7 лет	0	0
7-8 лет	0	12,9
8-9 лет	23*	4,3
9-10 лет	4	10,9
10-11 лет	0	0

11-12 лет	17*	8,9
12-13 лет	6	19*
13-14 лет	9,1*	0
14-15 лет	3	0
15-16 лет	10*	9

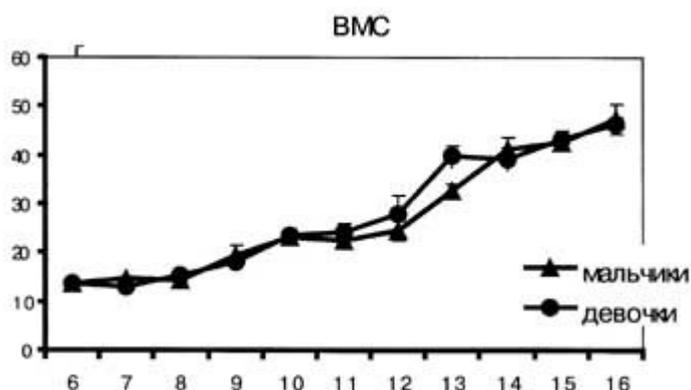


Рис. 3 Возрастная динамика ВМС у детей, $M \pm m$

Увеличение костной минеральной плотности в поясничном отделе с 10-16 лет у девочек составляет 57% , у мальчиков - 39,7%.

В период полового созревания ВМД в поясничном отделе позвоночника нарастала в 1,5 раза больше, чем в нейтральном возрасте.

Средние значения ВМД до 14 лет у девочек выше, чем у мальчиков, после 15 лет - ниже.

Минерализация костей скелета в зависимости от Z-score.

При оценке содержания минерала в позвоночнике в зависимости от Z-score выявлено, что, при нормальных значениях Z-score, средние показатели ВМС в возрасте с 6 до 15 лет у девочек выше, чем у мальчиков, достоверно отличаясь в 13 лет ($p < 0,05$). С 16 летнего возраста значения ВМС у мальчиков выше, чем у девочек. У детей с нормальным уровнем минерализации костной ткани ($Z\text{-score} > -1SD$) отмечалась интенсивная прибавка содержания минерала в костях, с заметным подъемом показателя у девочек с 11 до 13, у мальчиков - с 12 до 14 лет.

У детей с $Z\text{-score} > -1SD$ средние значения ВМС достоверно выше, чем при $Z\text{-score} < -1SD$ в большинстве возрастных групп. У мальчиков достоверные различия обнаружены в возрасте 5, 6, 11, 12, 13, 14 и 15 лет ($p < 0,05$), у девочек - в возрасте 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 16 лет ($p < 0,05$) (рис.4).

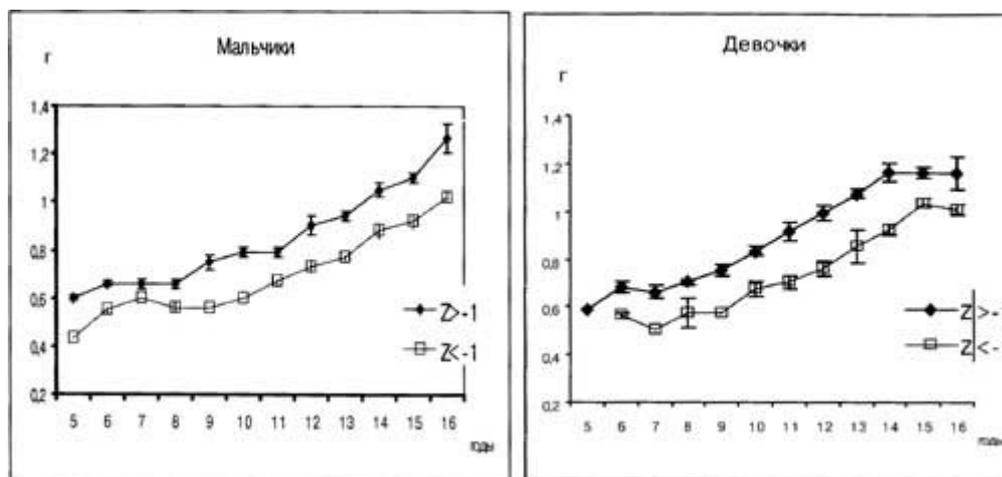


Рис. 4 Возрастные значения ВМС (L_2-L_4) у обследованных детей

У детей с Z -score $< -1SD$ также отмечается положительная динамика возрастного накопления ВМС. Темпы прироста ВМС у детей с остеопенией в некоторые периоды превышали таковые при Z -score $> -1SD$ (у девочек - с 7 до 8, с 10 до 11, с 12 до 13 и с 14 до 15 лет, у мальчиков - с 6 до 7, с 12 до 16 лет). В тоже время уровень минерала в костях у детей с остеопенией, независимо от пола, остался на более низком уровне.

Показано, что средние значения ВМД в поясничном отделе позвоночника до 15-16 лет выше у девочек, независимо от Z -score (рис. 5).

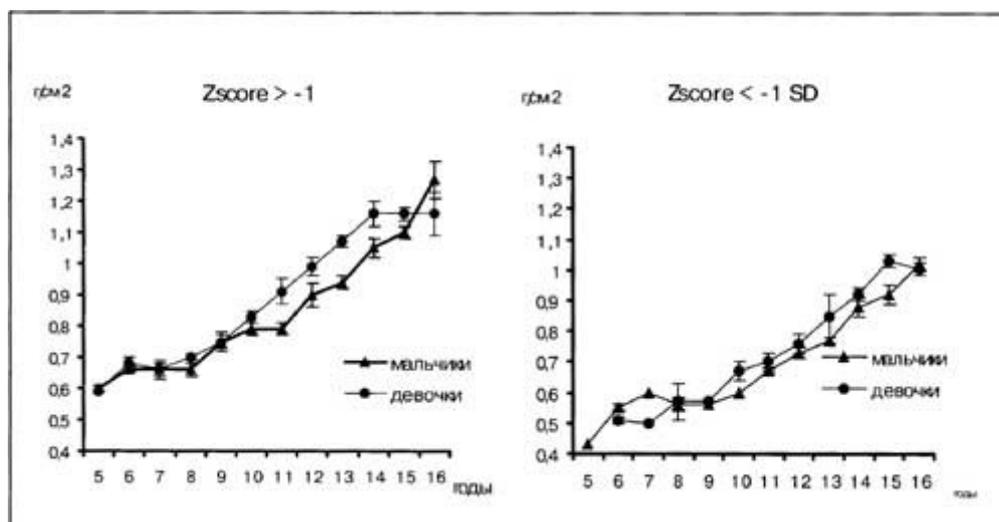


Рис. 5 Возрастные значения ВМД (L_2-L_4) в зависимости от Z -score

При Z -score $> -1SD$ эти различия достоверны в 8, 10, 13, 14 и 15 лет, при остеопении - в 15 лет.

В поясничном отделе позвоночника при Z -score $> -1SD$ минеральная костная плотность у мальчиков с 5 до 16 лет увеличивалась с $0,6 \text{ г/см}^2$ до $1,27 \text{ г/см}^2$ (111,7%), у девочек - с $0,59 \text{ г/см}^2$ до $1,14 \text{ г/см}^2$ (93,2%).

При Z -score $< -1SD$ ВМД нарастала у мальчиков с $0,43 \text{ г/см}^2$ до $1,02 \text{ г/см}^2$ (103,2%), у девочек с $0,56 \text{ г/см}^2$ до $1,0 \text{ г/см}^2$ (78,6%).

У девочек с Z -score $< -1SD$ ВМД также возрастала, но существенно медленнее.

Минерализация костной ткани тесно взаимосвязана с длиной, массой тела и темпами

их увеличения. Это подтверждается однонаправленностью этих процессов и наличием высокой корреляции ВМС с длиной и массой тела (рис.6).

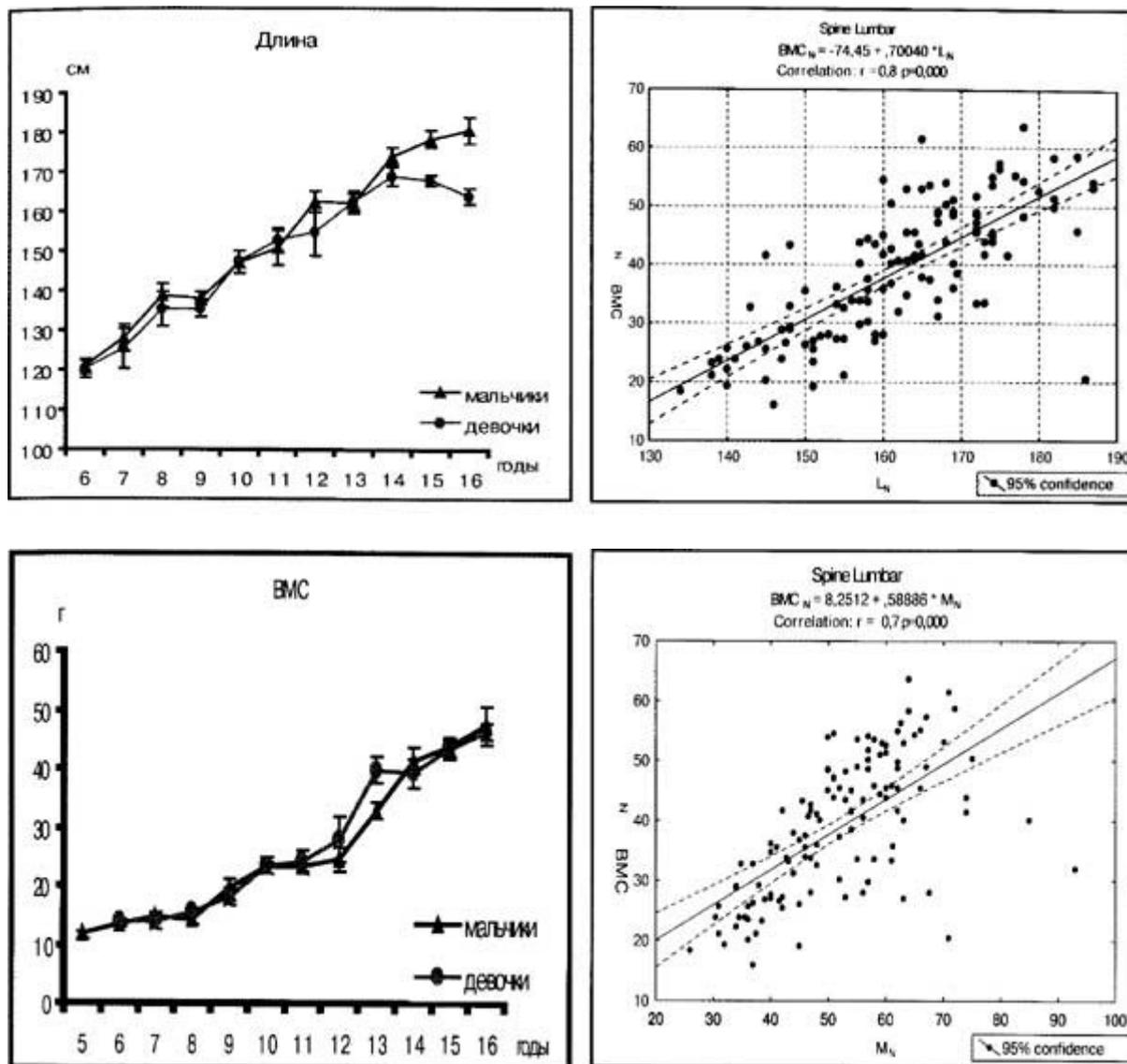


Рис. 6 Взаимосвязь параметров физического развития и ВМС у обследованных детей

Доказано, что у детей с дисгармоничным развитием (длина и масса тела меньше 10% перцентиля) уровень содержания минерала в костной ткани достоверно ниже ($p < 0,000$).

Таким образом, у детей на фоне роста отмечено накопление минерала в костной ткани и увеличение костной минеральной плотности. Эти процессы тесно сопряжены с возрастом и достигают максимума в период полового созревания. Установленная закономерность минерализации костей позвоночника отличается устойчивостью и не изменяется у детей с пониженными значениями минеральной костной плотности. Однако, уровень значений ВМС и ВМД при Z-score $< -1SD$ к 16 годам ниже, чем у детей с Z-score $> -1SD$, что позволяет относить детей с Z-score $< -1SD$ к группе риска формирования недостаточного пика костной массы.

Выявленные закономерности минерализации костной ткани у детей 5-16 лет определяют необходимость мониторинга возрастной минерализации скелета в качестве основы первичной профилактики остеопороза у взрослых.

VI. Профилактика остеопении и остеопороза у детей

Более 90% кальция в организме человека сосредоточено в скелете. Кальций составляет основу минеральной массы кости. Кальций присутствует в костях в виде кальция фосфата, гидроокиси кальция, углекислой соли кальция и цитрата кальция. Кальций в детском возрасте обеспечивает накопление костной массы, рост скелета в длину и увеличение объемных параметров кости. Кальций максимально откладывается в скелете в период пубертатного скачка роста, что имеет значение для достижения оптимальной (пик) костной массы у взрослого человека. Обеспечение потребности в кальции после завершения периода полового созревания также снижает зависимость от возраста потери костной массы.

Кальций в скелете вносит существенный вклад в прочность кости, повышает ее устойчивость к сжатию (компрессии).

Установлено полимодальное положительное воздействие кальция на кость. Оно выражается в способности минерала стимулировать фосфорный обмен, активизировать ростовые факторы, вовлекать в костный обмен кальцитриол, активизировать важнейшие внутриклеточные метаболические процессы, стимулировать пролиферацию и дифференцировку остеобластов.

Показано, что дефицит кальция негативно влияет на кость. Установлено, что ежедневное поступление кальция меньше 400 мг сопровождается постепенной задержкой роста и снижением массы тела школьников. У детей, получавших кальций менее 250 мг в день, отмечено значительное снижение длины, массы тела и костной минеральной плотности.

В настоящее время накоплены данные о том, что низкое потребление кальция ребенком может длительно не проявляться клинически. Однако в последствии это часто становится причиной развития остеопении, остеопороза и увеличения частоты переломов в критические периоды жизни, в зрелом и пожилом возрасте.

Учитывая взаимосвязь кальция с процессами роста костей, формированием и минерализацией скелета, отмечается важность обеспечения возрастной потребности в кальции быстро растущего ребенка (табл.5, 5а).

Таблица 5 - Суточная потребность в кальции (МЗ СССР, 1999)

Дети	До 6 мес.	400 мг
	До 1 года	600 мг
	1-10 лет	800 мг
	11-18 лет	1500 мг
Взрослые	18-30 лет	800-1000 мг
	30-50 лет	800-1000 мг
Беременные и кормящие женщины		1200 мг

Таблица 5а - Рекомендуемое потребление кальция USA Food and Nutrition Board (1997)

Группы	Возраст (годы)	Ежедневное потребление (мг)
Младенцы	0 - 0,5	210
	0,5 - 1,0	270

Дети	1-3	500
	4-8	800
	9-13	1300
	14-18	1300
Взрослые	19-50	1000
	51-70	1200
	> 70	120
Беременные и лактирующие	14-18	1300
	19-30	1000
	31-50	1000

Главным депо кальция является скелет. Если скелет теряет много кальция, то запускается механизм потери костной массы, нарушается структура кости, что угрожает переломами, инвалидностью и даже смертью.

Обсуждая проблемы обеспеченности и возможности профилактики и коррекции дефицита потребления кальция с рационом, необходимо принимать во внимание факторы, влияющие на усвоение кальция и минерализацию скелета.

Показана зависимость всасывания кальция от возраста. Так, у младенцев всасывается до 60%, у подростков - 34%, у взрослых - 25%.

Установлено также, что лучше всасываются ионизированные формы кальция.

Выявлено положительное влияние на усвоение кальция соляной кислоты желудочного сока, лактозы, пищевых волокон и белка в рационе. Отмечено благоприятное воздействие физической активности, достаточного поступления или образования в организме витамина Д и кальцитриола на абсорбцию и отложение кальция в скелете. Есть отдельные указания на то, что наибольший эффект кальция на кость отмечается в препубертатном возрасте. Однако конкретных данных об эффективности кальция или продуктов питания, обогащенных кальцием, у детей в различные периоды роста и развития крайне мало.

Существует несколько солей кальция (табл.6) для профилактики и коррекции дефицита потребления кальция. Однако чаще всего в состав фармакологических препаратов включают карбонат кальция.

Таблица 6 - Соли кальция

Название соли кальция	Содержание элементарного Са в мг на 1 г соли Са
Карбонат кальция	400
Хлорид кальция	270
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90
Фосфат кальция двухосновной	290

ангидрид	
Фосфат кальция двухосновной дигидрид	230
Фосфат кальция трехосновной	400

Общеизвестно, что витамин D улучшает всасывание и отложение кальция в костной ткани.

При дефиците витамина D резко нарушается всасывание кальция, компенсаторно повышается уровень ПТГ в крови, который активизирует костную резорбцию и ускоряет потерю костной массы. В последнее десятилетие отмечается, что практически все группы населения потребляют кальций и витамин D в количествах ниже возрастной нормы.

Наши исследования (Т.К. Марченко, М.Н. Кузнецова, 2003-2004) свидетельствуют о том, что более 75% детей потребляют недостаточно кальция с продуктами питания. Данных об обеспеченности витамином D крайне мало и они противоречивы. Вместе с тем малоподвижный образ жизни, недостаточное пребывание детей на свежем воздухе, недостаточная инсоляция способствует формированию «задолженности» по витамину D. В связи с этим для повышения костной минеральной плотности чаще всего применяют комплексные препараты, содержащие кальций и витамин D. Оптимальные дозы кальция и витамина D для профилактики и коррекции дефицита костной массы разработаны в основном для взрослых. Показано, что 1000 мг ежедневного приема кальция защищает кость от возрастных потерь и неблагоприятных воздействий среды.

Учитывая значительную распространенность в популяции дефицита витамина D, считается целесообразным сочетать назначение кальция с витамином D. Взрослым в сутки необходимо принимать 1000мг Са и 200 МЕ витамина D.

Приводятся многочисленные данные (Charuy M.C., Pamphile R, Paris E et al., 2002, Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall E.A., 1997 и др), свидетельствующие о высокой эффективности комбинации препаратов кальция и витамина D у лиц трудоспособного и пожилого возраста.

Несмотря на то, что снижение костной минеральной плотности у детей не является редкостью, практически отсутствуют работы, содержащие рекомендации по применению кальция и витамина D у детей для предупреждения и коррекции остеопении/остеопороза. Изложенное определяет актуальность исследования эффективности Кальций-Д₃ Никомед у здоровых детей и детей с соматической патологией.

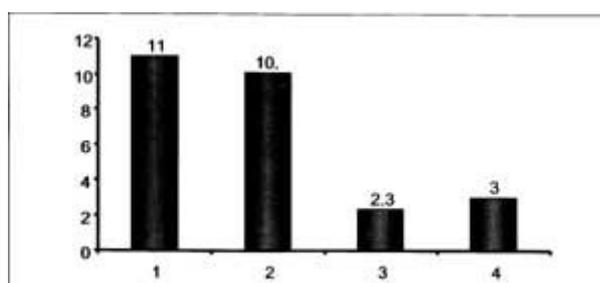
Кальций-Д₃ Никомед при остеопении и остеопорозе у практически здоровых детей. Всего обследовано 54 человека (32 девочка и 22 мальчик) в возрасте 10 - 16 лет с разным уровнем костной массы, не имеющих болезней, способных в силу патогенеза привести к нарушению костного метаболизма и повторных или не адекватных травме переломов в анамнезе. Дети посещали общеобразовательные школы Москвы, считались практически здоровыми и наблюдались нами по программе мониторинга возрастной минерализации костной ткани. Из исследования исключались дети с патологией костно - мышечной системы, почек, печени, эндокринной патологии. Всем детям определялись длина, масса тела, костная минеральная плотность, остеокальцин и С - концевые телопептиды в сыворотке крови (до и после лечения). При анализе фактического питания установлено, что более 75% детей получали с

пищевым рационом не более 800 мг кальция, в том числе 50% - менее 500мг в сутки. Костная минеральная плотность определялась методом двуэнергетической абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника (L₂-L₄) на остеоденситометре DPX MD+ (Lunar, USA). Костную минеральную плотность оценивали по Z - score, показателям BMC и BMD. Уровень остеокальцина исследовался на иммуноферментном анализаторе «АИФР - 01 УНИПЛАН-М™» (Россия). Уровень C-концевых телопептидов в плазме крови определялся на иммуноферментном анализаторе «Мультискан» (фирмы Лабсистемс, Финляндия).

С целью изучения эффективности Кальций-Д₃ Никомед (содержит в 1 таблетке 500 мг ионов кальция и 200 МЕ витамина D₃) было сформировано две группы. Основную группу составили 32 школьника, которые получали Кальций-Д₃ Никомед в течение шести месяцев по 1 таблетке 2 раза в день после еды, в том числе 1 раз в вечернее время. Для улучшения всасывания детям рекомендовали запивать разжеванные таблетки половиной стакана теплой воды. Группу сравнения составили 22 человека (не получали Кальций-Д₃ Никомед) того же возраста, не отличающиеся по возрастному-половому составу, питанию, социальному статусу семьи. В основной и группе сравнения частота встречаемости остеопении не отличалась от популяционной. Результаты терапии оценивали по динамике показателей длины и массы тела, Z - score, BMC и BMD. Рассчитывался тренд BMD (прибавка за исследуемый период, в процентах). Кроме того определяли динамику остеокальцина и C - концевых телопептидов в сыворотке крови, которые являются наиболее информативными маркерами костного метаболизма. Эффективность приема Кальций-Д₃ Никомед оценивалась у детей, после 3 месячного и полного курса лечения (6 месяцев). При оценке эффективности приема препарата учитывался возраст детей.

Через три месяца приема Кальций-Д₃ Никомед, независимо от Z - score, отмечалась положительная динамика всех изучаемых показателей, хотя различия были на уровне тенденций. Через 6 месяцев разница показателей увеличивалась.

Установлено, что BMC и BMD коррелировали с приемом кальция с пищей ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Наиболее существенный тренд BMD зарегистрирован в возрасте с 12 до 13 лет (рис.7).



- 1 - дети 12 лет
- 2 - дети 13 лет
- 3 - дети 10-11 лет
- 4 - дети 15-16 лет

Рис. 7 - Тренд BMD на фоне терапии Кальция - Д₃ Никомед в зависимости от возраста

Причем, при Z - score > -1 SD, на фоне приема препарата существенно увеличивалась только длина тела (табл. 7).

Таблица 7 - Динамика основных показателей развития детей 12-13 лет после приема Ca-D3 Никомед (с Z - score >-1 SD)

Показатели	Основная группа				Группа сравнения			
	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p
Длина	157,0±1,1	161±1,7	2,54	<0,05	160±2,69	162,14±1,74	1,33	>0,05
Масса	54,3±7,3	55,0±4,0	1,84	>0,05	55,72±5,1	56±3,1	0,50	>0,05
BMC	32,97±2,6	37,9±3,4	14,9	>0,05	34,47±1,91	37,07±1,34	7,54	>0,05
Area	36,5±0,7	38,5±1,7	5,48	>0,05	36,6±1,06	38,96±0,92	6,45	>0,05
BMD	0,90±0,06	0,98±0,06	8,9	>0,05	0,92±0,03	0,97±0,02	5,43	>0,05
Z-score	-0,27±0,6	0,03±0,6		>0,05	0,11±0,17	0,06±0,16		>0,05

*- через 6 месяцев

У детей с остеопенией зарегистрированы достоверно более высокие прибавки длины, BMC, BMD (табл. 8).

Таблица 8 - Динамика основных показателей развития детей 12-13 лет после приема Ca-P3 Никомед (с Z - score < 1 SD)

Показатели	Основная группа				Группа сравнения			
	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p
Длина	155,0±1,0	159,6±1,11	3.0	<0,01	156,78±2,48	158,89±3,0	1.34	>0,05
Масса	48.3±5,4	51.5±4,94	6.6		38,56±2,25	48,56±4,13	25.9	>0,05
BMC	25,54±1,5	30,18±1,60	18.3	<0,05	21,12±0,97	24,53±1,81	16.1	>0,05
Area	32,85±1,6	35,1±1,58	6.8		28,41±0,84	31,51±1,41	10.9	>0,05
BMD	0,77±0,02	0,858±0,02	11.4	<0,01	0,74±0,02	0,76±0,03	2.7	>0,05
Z-score	-1,97±0,24	-1,55±0,25			-1,57±0,22	-1,9±0,15		>0,05

*- через 6 месяце

Примечательно, что независимо от Z - score увеличение BMD на фоне терапии было выше, чем в группе детей без лечения.

У детей 15 - 16 лет, не зависимо от Z-score, достоверного увеличения длины тела не отмечено (табл. 9), что вполне понятно, так как после 14 лет мальчики увеличивают линейный рост незначительно.

Таблица 9 - Динамика основных показателей развития детей 15-16 лет после приема Ca-D3 Никомед (с Z - score > -1 SD)

Показатели	Основная группа				Группа сравнения			
	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p

Длина	166,5±2.9	169,0.5±2.78	1,53	>0,05	173.4±1.95	173.64±2.8	0,14	>0,05
Масса	52.5±2.71	54.3±2.77	3,42	>0,05	56.68±1.65	59.2±1.93	4,45	>0,05
BMC	44.94±1,77	47.47±1,93	6,1	>0,05	48.31±1.06	48.57±2.21	0,54	>0,05
Area	42±1,05	43,01±1,22	2,4	>0,05	42.7±0,95	43.58±1,28	2,06	>0,05
BMD	1,07±0,03	1,1±0,03	2,8	>0,05	1.13±0,02	1.16±0,05	2,65	>0,05
Z-score	-1,05±0,28	-1,0±0,29		>0,05	0.08±0.16	0.28±0,19		>0,05

*- через 6 месяцев

В то же время костная минеральная плотность и содержание минерала в костной ткани имели заметную тенденцию к увеличению.

У детей 15 - 16 лет заметно (хотя и не достоверно) увеличивалась BMD, что можно объяснить за счет роста объема костей (табл. 10).

Таблица 10 - Динамика основных показателей развития детей 15-16 лет после приема Ca-D3 Никомед (Z - score < -1 SD)

Показатели	Основная группа				Группа сравнения			
	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p	I-исслед	II-исслед*	%прибавки	p
Длина	166,16±4.6	169,17±4.4	1.8	>0,05	167.21±1.75	169.64±2.8	1.45	>0,05
Масса	51.0±3.6	53.42±3.29	4.7	>0,05	54.59±1.75	56.79±2.55	4.03	>0,05
BMC	41.9±1,09	44.83±1,46	6.9	>0,05	38.05±1.3	40.3±1.34	4.68	>0,05
Area	41.77±1,41	43,02±1,75	2.99	>0,05	39.38±1.15	40.96±1,08	4.0	>0,05
BMD	1,00±0,01	1,04±0,01	4	>0,05	0.96±0,02	0.99±0,02	3.1	>0,05
Z-score	-1,60±0,18	-1,5±0,22		>0,05	-1.82±0.18	-1.86±0,15		>0,05

*- через 6 месяцев

По нашему мнению представляется важным тот факт, что на фоне приема Кальций-Д3 Никомед у всех детей, независимо от длительности терапии, отмечалось улучшение процессов костного метаболизма, что выражалось в повышении уровня остеокальцина и уменьшении концентрации С - концевых телопептидов в сыворотке крови (рис.8).

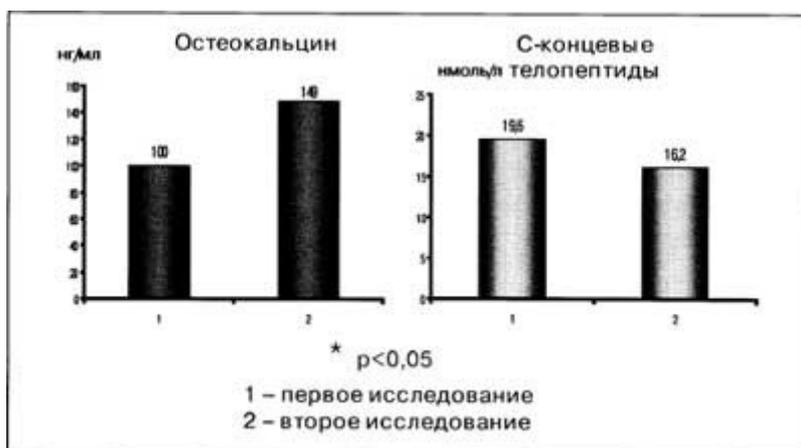


Рис. 8 - Динамика остеокальцина и С-концевых телопептидов на фоне приема Кальция - Д3 Никомед.

Переносимость препарата у большинства детей была хорошая. У одной девочки 16 лет отмечена индивидуальная реакция в виде подъема температуры и тахикардии, у двух - преходящая гиперкальциурия. Последняя исчезала на 2-ой день после отмены препарата. В последующем при уменьшении дозы до 1-й таблетки в день повышенного выделения кальция с мочой не зарегистрировано.

Дети отмечали приятный вкус таблеток и быстрое растворение их в полости рта.

Диабетическая остеопения у детей

С современных позиций остеопению/остеопороз при сахарном диабете (СД) рассматривают в качестве одной из форм вторичного остеопороза.

Первое сообщение об остеопении при СД в детском возрасте сделано Morrison и Vogan (1927). Позднее остеопению стали считать в качестве одного из проявлений СД 1 типа.

Данные о распространенности остеопороза при СД 1 типа варьируют в широких пределах (табл. 11).

Таблица 11 - Эпидемиология остеопении при СД 1 типа (Дедов И. И. и соавт., 2002)

Автор	Возраст больных (лет)	Частота остеопении (%)
Grig et al. (1976)	6-17	37
Rosenbloom et al. (1977)	9-57	54
Santiago et al. (1977)	6-26	29-48
Shore et al. (1981)	7-70	53
Wiske et al. (1992)	8-25	18
McNair et al. (1993)	4-18	25

Считается, что разброс результатов эпидемиологического исследования обусловлен различием методов изучения распространенности остеопении при СД. В патогенезе диабетической остеопении при СД 1 типа ведущее значение придается абсолютному дефициту инсулина, что приводит к нарушению метаболизма, биологической активности и рецепции витамина Д, снижению продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), развитию микроангиопатии в костной ткани.

Показано, что дефицит половых гормонов, гормона роста при осложненном течении СД 1 типа у детей сопровождается нарушением формирования пика костной массы.

При неудовлетворительной компенсации углеводного обмена конечные продукты гликозилирования стимулируют костную резорбцию. С этих позиций устойчивая углеводного обмена компенсация может рассматриваться как важное условие предупреждения формирования диабетической остеопении.

Существует мнение о том, что у пациентов с СД могут быть два типа нарушений метаболизма. Один характеризуется уменьшением образования костной ткани со снижением в ней обмена, другой - с повышением костной резорбции.

В настоящее время лечение диабетической остеопении у взрослых остается предметом дискуссии. Предлагается с терапевтической целью использовать активные метаболиты витамина Д (эталфа, кальцитриол) в комбинации с

препаратами кальция, бисфосфонаты (алендронат), оссеин-гидроксиапатитный комплекс.

В педиатрии ситуация еще более сложная, так как крайне ограничен выбор препаратов для применения у растущего организма ребенка.

В клинике Ижевской государственной медицинской академии впервые проведено лечение диабетической остеопении у детей 3-16 лет с использованием препарата Кальций-Д₃ Никомед, который по классификации антиостеопоротических препаратов относится к лекарственным средствам, оказывающим многоплановое положительное действие на костную ткань и процессы ремоделирования.

Состояние костной плотности оценивалось у 102 пациентов 3 -16 лет с СД 1 типа, в том числе у 25 (24,5%) с впервые выявленным СД. Длительность болезни у 45 (44,1%) колебалась от 1 до 5 лет, у 32 (31,4%) была более 5 лет. На момент обследования среди пациентов с длительностью заболевания 1 год и более стабильное течение СД с устойчивой

компенсацией отмечено у 32,7% детей (HbA1 6,6±0,5%). У остальных пациентов (67,3%) наблюдалось лабильное течение СД с неудовлетворительным метаболическим контролем (HbA1 11,5±0,3%, P<0,001).

Костную минеральную плотность определяли методом периферической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрия пяточной кости (Osteometer Bio Tech, Дания). Для оценки показателей костной массы у детей с сахарным диабетом денситометрия проведена 40 практически здоровым детям 3-16 лет. По показаниям проводили рентгенографию позвоночника. Состояние костного ремоделирования оценивали по содержанию остеокальцина и С - концевых телопептидов в сыворотке крови. С учетом данных остеоденситометрии и рентгенографии позвоночника, диабетическая остеопения выявлена у 64,3% обследованных детей.

Установлено, что развитие остеопении более характерно для длительного и осложненного течения СД с неудовлетворительным метаболическим контролем, что согласуется с точкой зрения Forgacs et al. (1982), рассматривающих остеопению как одно из поздних специфических осложнений СД.

Клинические симптомы остеопении отмечались у 12 обследованных (11,8%), в том числе у половины регистрировались боли в спине. Переломы в области дистальных отделов предплечья и голени, не соответствующие уровню травмы диагностированы у 3 (2,9%).

Существенное снижение МПКТ отмечено у детей с длительным течением СД (табл.12).

Таблица 12 - Показатели минеральной плотности костной ткани у детей с сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания (M ± m)

Показатель	Длительность заболевания			Практически здоровые дети	P
	Впервые выявленный (1)	1-5 лет (2)	Более 5 лет (3)		
МПКТ г/см ²	0,483±0,031	0,461±0,028	0,348±0,015	0,515±0,020	P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,01 P ₃₋₄ <0,001

При СД 1 типа у детей отмечен низкий уровень костного ремоделирования (снижение костеобразования и костной резорбции), хотя формирование кости страдало в большей степени. Средние показатели остеокальцина в зависимости от длительности заболевания и возраста пациентов колебались от $37,7 \pm 6,8$ до $90,6 \pm 28,2$ нг/мл (в группе сравнения - $110,4 \pm 9,0$ - $136,3 \pm 13,4$ нг/мл, $P < 0,01$ - $0,001$). Нарушение метаболизма костной ткани регистрировалось уже в дебюте заболевания, что, по видимому, обусловлено, инсулинопенией - типичным признаком СД 1 типа. По мере прогрессирования и длительности заболевания осложненное течение СД и неудовлетворительный контроль углеводного обмена становятся факторами риска метаболических нарушений костной ткани и диабетической остеопении.

Терапия препаратом Кальций-Д₃ Никомед проведена 20 пациентам с диагностированной диабетической остеопенией. Препарат назначался в течение 3-6 месяцев по 1 таблетке 2 раза в день утром и вечером, при этом одновременно проводились мероприятия по коррекции показателей углеводного обмена и поддержанию метаболической компенсации СД. В динамике оценивались клинические данные (наличие и выраженность болевого синдрома), показатели фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. При этом исходили из известного положения, что маркеры костного метаболизма могут отражать эффективность медикаментозного вмешательства уже через 3-6 месяцев, тогда как МПКТ на фоне терапии нормализуется гораздо медленнее.

По нашим данным, у всех пациентов на фоне систематического приема Кальций-Д₃ Никомед исчезли боли в области позвоночника. Отмечена тенденция к нарастанию кальция (с $2,23 \pm 0,11$ до $2,30 \pm 0,06$ ммоль/л, $p > 0,05$) и фосфора (с $1,20 \pm 0,07$ до $1,38 \pm 0,09$ ммоль/л, $p > 0,05$) в крови. В отличие от кальция и фосфора, динамика остеокальцина была существенной ($52,3 \pm 7,0$ и $118,5 \pm 22,1$ нг/мл, $p < 0,01$). Стабилизировались показатели С - концевых телопептидов ($6,44 \pm 1,29$ и $6,12 \pm 1,64$ нмоль/л, $p > 0,05$), что также может рассматриваться в качестве положительного результата лечения.

Хронические неспецифические заболевания легких

Хронические заболевания легких (ХЗЛ) у детей и подростков являются медико-социальной проблемой педиатрии, поскольку имеют прогрессирующее течение с исходом в инвалидность. В последние годы отмечается, что ХЗЛ у детей нередко сопутствует остеопения и даже остеопороз, что существенно снижает качество жизни детей, которое, в свою очередь, ухудшает течение основного заболевания. К числу факторов риска развития ОП у детей с ХЗЛ относят задержку биологического созревания, пубертатного скачка роста, мальабсорбцию, недостаток в организме витамина Д, гипогонадизм, снижение физической активности. Нередко отмечается нарушение всасывания кальция в кишечнике с последующим развитием умеренно выраженного вторичного гиперпаратиреозидизма.

Приводятся клинико-экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что ОП у больных с ХЗЛ тесно связан с патогенезом основного заболевания. Есть данные, что повышенная продукция цитокинов, в первую очередь TNF-а, при ХЗЛ может подавлять синтез коллагена и стимулировать резорбцию костной ткани, опосредованную остеокластами. Отмечается, что в патогенезе нарушений системных и локальных механизмов регуляции костного метаболизма самостоятельное значение могут иметь артериальная гипоксемия, тканевая гипоксия и, индуцированные ими, патобиохимические и иммунологические сдвиги. В ответ на гипоксию у больных

нарушается синтез цитокинов и факторов роста, непосредственно связанных с ремоделированием костной ткани. В условиях гипоксии активируются ИЛ-1, TNF-а и ИЛ-6, что способствует остеокластопосредованной резорбции костной ткани. Кроме того, к нарушению процессов ремоделирования костной ткани при ХЗЛ может вести преждевременная апоптотическая гибель остеобластов, стимуляторами которой, по видимому, являются ИЛ-1 и TNF-а.

Остеопороз регистрируется у 30 - 60% взрослых пациентов. Данных о частоте встречаемости остеопении и остеопороза у детей с ХЗЛ практически нет.

Несмотря на клиническую очевидность негативного влияния остеопении на качество жизни больных ХЗЛ детей, до настоящего времени не существует эффективных схем её адекватной терапии.

Принимая во внимание данные о положительном влиянии кальция и витамина Д на процессы формирования и минерализации скелета, было проведено исследование, направленное на оценку частоты встречаемости остеопении у детей с ХЗЛ и изучение эффективности и безопасности препарата «Кальций-Д₃ Никомед» в терапии ОП у детей с хроническими заболеваниями легких.

Частота остеопении определена при обследовании 87 детей с ХЗЛ в возрасте 6-17 лет (45 девочек и 42 мальчика), госпитализированных в отделение пульмонологии ГУ НЦЗД РАМН. Среди ХЗЛ хроническая пневмония была диагностирована у 19 детей; экзогенный аллергический альвео-олит - у 8; врожденные пороки развития бронхов и легких - у 60 детей.

Минеральную плотность костной ткани измеряли методом остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника на аппарате «DPX-MD+» (Lunar, США), оснащенного детской программой. Снижение МПКТ диагностировано у 47 детей (54%), в том числе у 34 - остеопения (40%) у 13 детей - остеопороз (14%).

Дети с остеопорозом отличались тяжелым течением основного заболевания, ранним началом клинических проявлений, частыми обострениями хронического бронхита, стойкой гипоксемией и выраженными нарушениями проходимости бронхов.

Основную группу составили 11 детей в возрасте от 10 до 17 лет (5 девочек и 6 мальчиков) с хроническими бронхолегочными заболеваниями, отобранных слепым методом. На момент обследования у 2-х пациентов диагностирована ремиссия, у 9 - обострение хронического бронхита. Детям этой группы препарат Кальций-Д₃ Никомед назначали в течение 3-6 месяцев по 1 таблетке (500 мг Са⁺⁺ и 400 МЕ витамина D) 2 раза в день.

Группу сравнения составили 3 ребенка (2- с врожденным пороком развития легких; 1- с хронической двусторонней пневмонией), которые не получали препарат из-за отказа родителей.

Динамика показателей Z-score, ВМС и тренд BMD (%), а также содержание кальция в крови и моче оценивались до и после завершения курса лечения.

У всех детей основной и группы сравнения при первом исследовании были выявлены сниженные показатели минеральной костной плотности.

У всех детей, в динамике наблюдения, выявлена тенденция к увеличению костной минеральной массы, в том числе и в группе сравнения, что, вероятно, связано с возрастным накоплением минерала. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что у детей, получавших препарат в течение 6 месяцев, прибавка ВМС (табл. 13).

Таблица 13 - Динамика показателей ВМС (z) на фоне терапии «Кальций-Д₃ Никомед»

№ п/п	Длительность терапии	До	После	Достоверность различий
1	3 месяца терапии	4,4±5,01	37,3±4,96	p>0,05
2	6 месяцев и более	21,6±1,48	25,9±2,37	
3	Без лечения	45,5±6,43	47,5±6,31	

Средние значения ВМД у детей основной группы при 6 - месячном курсе были практически в 1,5 раза выше.

В то же время значения ВМД (trend ВМД) в динамике наблюдения (при курсе лечения, равном 6 месяцев), было существенно выше и составили 7,78% (табл. 14).

Таблица 14 - Тренд ВМД в зависимости от длительности терапии

№п/п		Trend ВМД, %	
1	3 месяца терапии	3,68±0.64 *	p>0,05
2	6 месяцев и более	7,78±1,66 *	
3	Без лечения	3,63±1,21	

Установлена взаимосвязь между длительностью приема препарата и показателем тренда ВМД: (r= +0.54; p<0,05).

На фоне приема препарата было отмечено увеличение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Доказана взаимосвязь уровня ионизированного кальция с длительностью приема препарата : r = 0.28 (p<0,05).

Установлено, что прием препарата Кальций-Д₃ Никомед сопровождался достоверным увеличением экскреции кальция с мочой и достоверным повышением кальций/креатининового отношения (с 0,27±0,04 до 0.44±0,09; p<0,05)

Выявлена взаимосвязь показателя Са/Кр отношения со значениями тренда ВМД (r = 0.28; p<0,05) и длительностью приема препарата (r = 0.21; p<0,05).

Побочных реакций на препарат не отмечено. Отмечена обратная переносимость препарата.

Заключение.

Проведенные исследования позволяют считать, что Кальций-Д₃ Никомед показывает высокую фармакологическую эффективность для профилактики дефицита потребления кальция у практически здоровых детей и коррекции диабетической остеопении и вторичной остеопении при хронических заболеваниях легких у детей. Отмечено удобство применения жевательных таблеток.

Клиническая эффективность применения Кальций-Д₃ Никомед в возрастных дозах к 3-ему месяцу проявляется преимущественно стабилизацией или улучшением показателей ремоделирования костной ткани (повышение остеокальцина, снижение с-концевых телопептидов). К 6 месяцам у подавляющего большинства практически здоровых детей и пациентов с вторичным остеопорозом наблюдается заметная положительная динамика минеральной костной плотности (тренд ВМД), тенденция к увеличению темпов линейного роста и увеличению костной массы.

Список использованной литературы

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и др. Формирование остеопоретических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и её ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения).-Санкт-Петербург.-1998.-64с.
2. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Баканов М.И., Моисеева Т.Ю. и др. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей //Рос.педиатр.ж.-2002.-№3.-с.7-12.
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз - актуальная проблема медицины//Остеопороз и остеопатии.- 1998.- №1.- с.4-7.
4. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу.-М.-2003.-524 с
5. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотип, нарушения и их коррекция. Лекции для врачей/ Приложение к ж.Российский вестник перин, и педиатрии.Лекции для врачей.-М,2000.-79 с.
6. Кудрявцев П.С. Методы и аппаратура для ультразвуковой денсито-метрии // Остеопроз и остеопатии.-1999.-№2.-с.44-47.
7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. с соавт. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России. Остеопороз и остеопатии 1999, №3: 2-6.
8. Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма.- Дисс.докт мед.наук.-Москва.-500с.
9. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А.Проблема остеопороза в ревматологии.-М. «Стоин».-1997.-11-35. Ю.Рахманов А.С. Бакулин А.В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии.-1998.-№1.-с.43-45. И.Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж.Остеопороз/ Пер. с англ. яз. -С-Пб. -3АО «Издательство Бином», «Невский диалект».-2000.-560 с.
- 12.Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. Изд. 2-ое, переработанное и дополненное./М.-2000.- 195 с.
- 13.Руденко Э.В. Остеопороз, диагностика, лечение и профилактика// Минск.-2001.- 153 с.
- Н.Франке Ю. Рунге Г. // Остеопороз.-М.Медицина.-1995- с.304.
- 15.Фукс,Б.Б., Фукс Б.И. / Очерки морфологии и гистологии соединительной ткани.М.-Медицина.-1968.- 210 с.
- 16.Чернова
- 17.Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет 1 типа и остеопороз (обзор литературы) //Остеопороз и остеопатии.-1999.-№1.-с.2-5
- 18.Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. Минеральная плотность кости у детей и подростков // Актуальные проблемы подростковой медицины. Под ред. Румянцева А.Г., Панкова Д. Д.-М.-2002.-с. 110-117.
- 19.Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. и др. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра // Лечащий врач.-2002.-№9.-с.26-30
- 20.Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. и др. Минерализация костной ткани у детей // Рос. педиатрический журнал .-2003.-№3.-с. 16-22.
- 21.Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии : возможности профилактики // Русский медицинский журнал.-2003.-т. 11.-№27(199).- с.1554-1556 .
- 22.Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В., Богатырева А.О. Снижение

- минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика и профилактика // Проблемы подросткового возраста (избранные главы). Под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. -М.-2003. -С.290-324.
23. Branca F., Vatuena S., Calcium, physical activity and bone mass - building bones for a stronger future. // Public Health Nutr. -2001. -v.4. -n.1a. -p.117-123.
24. Carrie Fassler A.L., Bongieur L.P., Osteoporosis as pediatric problem. // Pediatr. Clin. North Am. -1995. -v.43. -n.4. -p.811-24.
25. Chapuy M.C., Pamphile R., Paris E et al., Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk // Osteoporosis Int. - 2002. -v.13. -p.257-264.
26. Cassidy J.T., Osteopenia and Osteoporosis in children. // Clin. Exp. Rheumatol. -1999. -v.17. -n.2. -p.245-50.
27. Dawson-Hughes B., Harris SS, Krall E.A. Effect of calcium and vitamin D3 supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // N Engl J Med. -1997. -v.337. -p.670-676.
28. Fogelman I., Ryan P. Measurement of bone mass // Bone. -1992. -v!3. -p23-29.
29. Gluer C. С. Роль количественной ультразвуковой денситометрии в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. -1999. -№3. -с.33-39
30. Gordon C.L., Halton J.M., Atkinson S.A., Webber C.E. The contribution of growth and puberty to peak bone mass. // Growth due Aging. -1991. -v.55. -p.257-262.
31. Lorenc R.S. Pediatric aspects of osteoporosis. // Pediatr. Pol. -1996. -v.71. -n.2. -p.83-92.
32. Pindel B., Pluskiewicz W. The role of locally synthesized growth factors and cytokines in patogenesis of Osteoporosis // Chir. Narzadow. Ruchu. Ortop. Pol. 1996. V 61. P487-91
33. Recker RR, Davies M, Hinders SM et al. Bone gain in young adult women. // J Am Med Assoc 1992; 268: 2403-2408.
34. Rizzoli R., Bonjour I., Ferrary S.L., Osteoporosis, genetics and hormones // J. of Molecular Endocrinology, 2001. -26. -p79-94.