

На правах рукописи

Осипенко Оксана Владимировна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ 10-15 ЛЕТ

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Вахлова Ирина Вениаминовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Чердниченко Александра Марковна

доктор медицинских наук, профессор

Петрушина Антонина Дмитриевна

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «25» марта 2010 года в 10 часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028 г.Екатеринбург, ул.Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться с библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Ключевская, д. 17, с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «24» февраля 2010 г.

Ученый секретарь Совета,

доктор медицинских наук , профессор

И.Ф. Гришина

Актуальность

Для детского возраста характерен ряд особенностей костной минерализации - её сочетание с процессами линейного роста, взаимосвязь отложения кальция в костях с гормональными преобразованиями, высокие темпы накопления кальция в скелете до пика пубертата. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительной распространенности у детей факторов риска, нарушающих возрастные закономерности накопления и минерализации костной ткани (Щеплягина Л.А. с соавт., 2005 Root A.W. 1993).

Недостаточное потребление кальция и витамина D в детском и подростковом возрасте нарушает нормальное развитие скелета и препятствует достижению оптимальной, генетически детерминированной пиковой костной массы (Оглоблин, Н.А. 2006). Особого внимания заслуживает величина кальциевого обеспечения в период полового созревания, поскольку пубертат у половины детей сопровождается транзиторным снижением минеральной плотности кости (Щеплягина Л.А. с соавт, 2005; Root A.W. et al., 1993).

Одним из важнейших внешнесредовых факторов, влияющих на прочность кости, является физическая активность. Накоплено достаточно убедительных фактов, свидетельствующих о том, что гиподинамия снижает темпы минерализации скелета, сопровождается уменьшением костной массы, а механическая нагрузка на кость, напротив, способствует её нарастанию. В то же время, существует точка зрения, что избыточная физическая нагрузка может привести и к снижению костной массы (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж., 2003). Вопросы коррекции и профилактики остеопений у детей, занимающихся спортивными нагрузками, особенно в периоде полового созревания, также недостаточно освещены в специальной литературе и требуют дополнительного изучения (Беневоленская, Л.И. 2003; Мосеева, Т.Ю. 2003).

Таким образом, необходимо дальнейшее уточнение механизмов костного ремоделирования, клинической значимости и необходимости профилактики и коррекции снижения минеральной плотности костной ткани у детей критической возрастной группы – пубертатного периода.

Цель работы: На основании комплексного обследования дать оценку состояния костной ткани и обосновать необходимость профилактической фармакологической коррекции комбинированными препаратами кальция у детей в возрасте 10-15 лет.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-anamnestическую оценку обеспеченности пищевым кальцием, физического развития и состояния опорно-двигательного аппарата детей 10-15 лет.
2. Исследовать биохимические показатели минерального обмена костной ткани у детей 1-15 лет.
3. Провести анализ состояния минеральной плотности костной ткани у обследуемых детей.
4. Установить связи между клинико-anamnestическими особенностями, биохимическими маркерами костного метаболизма и величинами МПК у детей 10-15 лет.
5. Оценить эффективность профилактического назначения комбинированных препаратов кальция у детей 10-15 лет.

Научная новизна

Впервые определены средние значения биохимических маркеров костного ремоделирования ($\text{ЩФ}_{\text{кост}}$, $\text{КФ}_{\text{кост}}$, $\text{ЩФ}_{\text{кост}}/\text{КФ}_{\text{кост}}$, ОК, Са/креатинин) и показателей кальциевого гомеостаза ($\text{Са}_{\text{иониз}}$, Са мочи) у детей 10-15 лет.

Впервые определены средние значения показателей минеральной плотности костной ткани у детей 10-15 лет г. Екатеринбурга.

Установлена связь между снижением минеральной плотности кости и сколиотической деформацией позвоночника в условиях ограниченного поступления кальция с молочными продуктами.

Доказано, что у детей, профессионально занимающихся спортом, показатели МПК достоверно выше в сравнении с детьми, имеющими умеренную и низкую физическую активность. Выявленные высокие показатели костной резорбции у детей-спортсменов необходимо рассматривать как

доказательство интенсивности процессов костного ремоделирования на фоне высоких физических нагрузок в возрасте 10-15 лет.

Практическая значимость

Выявлена низкая частота потребления детьми 10-15 лет молока и молочных продуктов. Среднесуточное количество молока в ежедневном рационе питания ($173,3 \pm 15,6$ мл) в 3 раза меньше его суточной нормы для детей школьного возраста. Низкий охват профилактической витаминно-минеральной коррекцией на фоне пищевого дефицита свидетельствует о неудовлетворительной культуре питания в семьях и низкой профилактической работе в детских образовательных и медицинских учреждениях.

Определены средние значения минеральной плотности кости у детей 10-15 лет, которые соответствуют среднероссийским нормативам. Это позволяет использовать полученные данные для оценки состояния костной ткани у детей указанной возрастной группы в работе специализированных медицинских учреждений.

Установлено, что наиболее уязвимыми для действия пищевого дефицита кальция являются дети в возрасте от 10 до 12 лет, дети с длиной тела менее 25%, дети, профессионально занимающиеся спортом. Эти категории детей при отрицательном действии алиментарного фактора теряют возможность накопления пиковой костной массы и формируют группу риска по низкой минеральной плотности кости.

Показано, что сколиотическая осанка сопровождается снижением минеральной плотности кости у детей в периоде второго ростового скачка.

Определена целесообразность использования фармакологических комбинированных препаратов кальция и холекальциферола в профилактике нарушений минерального обмена у детей, находящихся в периоде интенсивного роста.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в работу государственного учреждения здравоохранения «Свердловский областной центр медицинской

профилактики», МУ ГДБ №5, МУ ГДБ №16 и включены в учебный курс для студентов, интернов и клинических ординаторов кафедры детских болезней и кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета УГМА. Полученные данные целесообразно использовать в работе детских поликлинических отделений лечебно-профилактических и образовательных учреждений, во врачебно-физкультурных диспансерах.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе в трех рекомендованных ВАКом журналах. Основные положения доложены и обсуждены на научно-практической конференции детских травматологов-ортопедов России с международным участием (Екатеринбург, 2007); итоговой научной конференции НОМУС УГМА (Екатеринбург, 2007); на I конгрессе педиатров Урала с международным участием (Екатеринбург, 2008); ежегодных научно-практических городских и областных конференциях, посвященных актуальным вопросам микронутриентной обеспеченности матери и ребенка, вскармливания и питания детей (Екатеринбург, 2007, 2008); на Третьем Российском Конгрессе по остеопорозу (Екатеринбург, 2008).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 31 таблицами, 15 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 219 отечественных и зарубежных авторов (105 и 114 соответственно).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедрах детских болезней и пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО Уральской Государственной Медицинской Академии и в лаборатории биохимической и лучевой

диагностики ФГУ Уральского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (УНИИТО) им. В. Д. Чаклина Росмедтехнологий.

Клинический материал набирали на базе муниципальных школьных образовательных учреждений (МОУ СОШ) №148, №163 г. Екатеринбурга, ГУЗ «Свердловский областной центр медицинской профилактики» и спортивного комплекса «Юность».

Под наблюдением находилось 115 детей в возрасте от 10 до 15 лет: из них девочек было 54,8% (63 человека), мальчиков - 45,2% (52 человека). Исследование проводили в период с сентября по апрель, и включало несколько этапов: I этап - формирование группы детей в возрасте от 10 до 15 лет методом сплошной выборки с учетом критериев включения и исключения (рис. 1); II этап – анализ обеспеченности кальцием школьников на основании комплексного анамнестического, клинического и лабораторно-инструментального обследования; III этап – оценка эффективности применения у обследуемой группы детей медикаментозных препаратов, содержащих профилактические дозы кальция и витамина D₃.

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст детей от 10 до 15 лет; 2) половая принадлежность – по 50% мальчиков и девочек; 3) уровень ежедневной физической нагрузки вне школьных занятий; 4) принадлежность к I или II группе здоровья; 5) наличие диагноза сколиоз I или II степени. Критериями исключения являлись: 1) наличие хронических заболеваний, влияющих на состояние костной ткани (эндокринные, ревматические, заболевания органов пищеварения и почек и др.); 2) использование (более 1 месяца) лекарственных препаратов, влияющих на состояние костной ткани (гормоны, антикоагулянты, метаболиты витамина D, антациды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты); 3) наличие в анамнезе в течение последних 6 месяцев переломов костей; 4) принадлежность к III, IV и V группам здоровья; 5) наличие тяжелой формы сколиоза.

В соответствии с задачами исследования на I этапе работы проводили формирование подгрупп наблюдения по определяющим признакам – пол,

возраст, характер физической нагрузки (дети, профессионально занимающиеся спортом – хоккей и фигурное катание и дети, не имеющие интенсивных физических нагрузок вне школы), наличие сколиотической деформации позвоночника (рис. 1).

I ЭТАП			
<i>Всего детей - 115</i>			
Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III	Подгруппа IV
Ia Мальчики Ib Девочки	IIa 10-12 лет IIb 13-15 лет	IIIa Спортсмены IIIb Школьники	IVa Сколиоз IVb без сколиоза
II ЭТАП			
<i>Всего детей - 115</i>			
1) Клинико-anamнестическое исследование:			
жалобы, характер питания, витаминно-минеральное обеспечение, уровень физической нагрузки, наличие переломов, уровень физического развития, состояние опорно-двигательного аппарата			
2) Лабораторное исследование:			
Ca _{общ} , Ca _{иониз} , Ca мочи, биохимические маркеры костеобразования: ЩФ _{общ} , ЩФ _{кост} , ОК, биохимические маркеры костной резорбции: КФ _{кост} , ЩФ _{кост} /КФ _{кост} , Фосфор крови и мочи, ГОП, ПТГ, ОП/креатинин, Са/креатинин.			
3) Инструментальное исследование:			
Измерение минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA)			
III ЭТАП			
<i>Всего детей - 48</i>			
Фармакологическая коррекция			
комбинированные фармакологические препараты кальция и витамина D ₃			
Основная группа n = 34		Контрольная группа n = 14	

Рисунок 1. Дизайн исследования

Всем детям было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало сбор анамнеза, оценку физического развития и состояния опорно-двигательного аппарата, лабораторную диагностику фосфорно-кальциевого обмена и оценку минеральной плотности кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

Для оценки жалоб и данных анамнеза обследованных детей нами была разработана анкета, в которой учитывали характерные жалобы, связанные с нарушенным функционированием костно-суставной системы; характер питания по наличию в рационе продуктов молочного происхождения (источников пищевого кальция), их ежедневную долю в общем меню и регулярность приема, а также уровень физической нагрузки - по частоте и регулярности занятий спортом вне школьной программы.

Оценку физического развития проводили с использованием региональных оценочных таблиц и алгоритма, предложенного в методических рекомендациях «Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет» (Екатеринбург 2006), разработанных в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Межведомственного научного совета по педиатрии (1999). Состояние опорно-двигательного аппарата (ОДА) определяли при помощи комбинированного теста для выявления нарушений ОДА с визуальным выявлением нарушений осанки, истинного сколиоза (методика ЦИТО им. Н.Н.Приорова) и проведением плантографии в скрининг-модификации для выявления продольного плоскостопия (методика А.В. Сидоровой с оценкой плантограммы по В.А. Яралову-Яраленцу с соавт.).

Лабораторное исследование минерального обмена включало анализ уровня концентрации общего ($Ca_{общ}$) и ионизированного кальция ($Ca_{иониз}$) в сыворотке крови, концентрации фосфатов в плазме крови и моче и главного регулятора гомеостаза кальция в крови – паратгормона (ПТГ). Также проводили анализ показателей костной резорбции и костеобразования. Костеобразование оценивали по содержанию остеокальцина (ОК), общей щелочной фосфатазы ($ЩФ_{общ}$), костного изофермента щелочной фосфатазы

(ЩФ_{кост}). Костную резорбцию оценивали по содержанию оксипролина (ОП) и кальция в моче, отношения - кальция к креатинину (Са/креатинин), оксипролина к креатинину (ОП/креатинин) и костного изофермента кислой фосфатазы (КФ_{кост}) в плазме крови.

Лабораторные исследования сыворотки крови и суточной мочи выполнены унифицированными методами на селективном биохимическом анализаторе Express Plus (Bayer), ион-селективном анализаторе Easylyte Calcium (Medica), спектрофотометре СФ-26 с использованием фирменных наборов реагентов, калибраторов и контрольных материалов в биохимической лаборатории ФГУ УНИИТО им. В.Д. Чаклина.

Инструментальное исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии - DXA) в отделении лучевой диагностики ФГУ УНИИТО им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий. Использовали аксиальный рентгеновский денситометр LUNAR DPX-A (США). Данные исследования МПК представлены в абсолютных цифрах (BMD), а также в количестве средних квадратических стандартных отклонений (SD) от средних нормативных показателей детей 5-15 лет того же пола, расы и весо-возрастной группы (Z-критерий). У обследуемого лица проводили измерение МПК поясничного отдела позвоночника. Оценивали минеральную плотность кости у детей по интегральному показателю Z-score, в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии в области исследования детей (ICSD, 2007). Нормальная минеральная плотность регистрировалась при Z-критерии более - 2,0 SD, заключение о снижении минеральной плотности костной ткани по отношению к хронологическому возрасту делалось при Z-критерии менее -2,0 SD.

Виды и объем выполненных исследований представлены в таблице 1.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с применением программ Microsoft Exel 2005, и Statistica 6,0 – программный продукт StatSoft Inc. Использовали методы описательной

Виды и объем выполненных исследований

Виды исследования			Объем
1. Анализ анамнестических данных, характеризующих обеспеченность кальцием детей и наличие нарушений со стороны костно-суставной системы			115
2. Клинические осмотры детей, работа с учетной документацией (история развития ребенка ф. № 112/у, медицинская карта ребенка для образовательных учреждений ф. № 026/у, карта диспансерного учета ф. № 030/у)			250
3. Лабораторные и инструментальные исследования			
Вид исследований	Дети в возрасте от 10-15 лет (n)		
	До коррекции	После коррекции	
Исследование крови			
Кальций общий	73	34	107
Кальций ионизированный	73	34	107
Фосфор	73	34	107
Остеокальцин	73	34	107
Паратгормон	73	34	107
Щелочная фосфатаза общая	73	34	107
Костный изофермент щелочная фосфатаза	73	34	107
Костный изофермент кислая фосфатаза	73	34	107
ЩФкост/КФкост	73	34	107
Исследование мочи			
Кальций	56	24	80
Фосфор	56	24	80
Оксипролин	56	24	80
Креатинин	56	24	80
ОП/креатинин	56	24	80
Са/креатинин	56	24	80
Инструментальное исследование			
Денситометрия	66	-	66

статистики, рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартную ошибку, а также медиану и процентиля (95% доверительный интервал). Сравнительный анализ проводили по критерию Стьюдента. Использовали непараметрические методы анализа данных: χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса и двусторонним критерием Фишера. Анализ зависимостей

осуществлялся с помощью линейной корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена, а также применялся регрессионный анализ с определением коэффициента регрессии (r). Применяли методы эпидемиологической статистики с соответствующим расчетом значимости для атрибутивного риска (AR), отношения шансов (OR) доверительных интервалов (95%ДИ) (В.В. Власов, 2001; И.А. Кельмансон, 2002, О.Ю. Реброва, 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestическая характеристика

Анкетно-опросным методом оценена частота потребления молока и молочных продуктов, так 33,9% ($n=39$) обследуемых получали молочные продукты ежедневно, 40% ($n=46$) - через день, остальные 26,1% ($n=30$) - несколько раз в год, что соответствует среднестатистическим российским данным (Оглоблин, Н.А. 2006). При этом установлено, что дети 10-15 лет в среднем употребляли $173,3 \pm 15,6$ мл молока и/или молочных продуктов в день. Расчет примерного содержания кальция в продуктах показал, что 93% школьников получали в сутки не более 700 мг кальция, что является в 1,5 и более раз ниже рекомендуемых норм его потребления (Оглоблин, Н.А. 2006, Ребров В.Г., 2003). Дополнительное назначение кальция с профилактической целью в составе витаминно-минеральных комплексов, доза которого не превышала 150 мг/сут, имели 42,9% школьников.

В ходе анализа физической активности обследуемых школьников была выделена группа детей (IIIa), профессионально занимающихся спортом (фигурное катание и хоккей) в количестве 31 ребенка (26,9%). Объем физической нагрузки в этой группе составлял - 6 раз в неделю по 2-3 часа в день. Остальная часть детей (группа IIIb, $n=73,1\%$) имела умеренные физические нагрузки. В группе IIIb дополнительно занимались спортом вне школьной программы почти половина детей (49,4%), из них 80,5% занимались спортом вне школы 2-3 раза в неделю, и лишь 19,5% подростков имели необходимое количество (4-6) занятий в неделю.

При исследовании физического развития у 13,2% детей был выявлен дефицит роста, у 33,6% обнаружен дисгармоничный морфофункциональный статус. Большинство детей – 80,7% (n=92) - имели признаки диспропорционального развития. Анализ уровня физического развития в зависимости от пола показал, что дети с длиной тела менее 25% встретились в 16,1% и 12,3% у мальчиков и девочек соответственно. Четверть мальчиков - 26,5% - имела избыточную массу тела, что в 2,5 раза выше в сравнении с девочками ($p \leq 0,05$). Также у мальчиков существенно чаще было выявлено непропорциональное развитие, соответственно: 89,8% и 73,7% ($p \leq 0,05$).

Сравнительный анализ в группах IIIa и IIIb показал, что вне зависимости от степени физической нагрузки дети не имели достоверной разницы по уровню физического развития.

При соматоскопической оценке состояния ОДА установлено, что нормальная осанка встретилась лишь у 18,4% детей. Соответственно 81,6% школьников имели патологические виды осанок: выпрямленную (10,6%), сутулую (6,7%), сочетанные нарушения (20%) и сколиотическую осанку (44%), в структуре которой у 45,4% детей на специализированном приеме у хирурга был выставлен диагноз «Сколиоз». Анализ плантограмм выявил асимметрию стоп у большинства детей - 72% (n=82).

Таким образом, клинико-anamnestический анализ показал, что большинство детей в возрасте 10-15 лет, находясь в периоде интенсивного роста на фоне дефицита пищевого кальция, адинамии уже имели клинические признаки изменений опорно-двигательного аппарата. Кроме того, было установлено, что 31,6% школьников имели переломы костей, 11,1% - повторные переломы, в том числе и дети-спортсмены.

Биохимическая оценка минерального обмена

Анализ результатов биохимического исследования показателей метаболизма костной ткани показал, что содержание общего кальция крови находилось на нижней границе нормативных значений ($2,2 \pm 0,018$ ммоль/л). Содержание $Ca_{\text{иониз}}$ было в пределах референсных значений (табл. 2).

Показатели костного ремоделирования у детей 10-15 лет (n-73)

Лабораторные показатели		M±m	σ	min	max	тест-системы
Содержание кальция						
Саобщ	ммоль/л	2,2±0,018	0,15	1,7	2,5	2,0-2,6
Саиониз	ммоль/л	1,17±0,014	0,12	0,85	1,56	1,16-1,27
Са мочи	г/сут	0,075±0,004	0,03	0,015	0,14	0,1-0,2
Маркеры костеобразования						
ОК	нг/мл	125,8±5,6	27,6	56,0	161,7	12,3-32,7
ЩФобщ	ЕД/л	223,9±10,3	87,2	56,1	440,4	до 700
ЩФкост	ЕД/л	75,7±8,2	69,9	4	395,0	25,8-52,6
ЩФкост/КФкост		47,8±7,2	58,3	1,6	403,8	27-63
Маркеры костной резорбции						
КФкост	ЕД/л	2,25±0,17	1,41	0,5	7,0	2,61-3,59
ПТГ	пг/мл	63,6±5,9	30,6	12,0	136,8	19-106
Фосфор крови	ммоль/л	1,26±0,04	0,32	0,73	1,89	0,68-1,36
Фосфор мочи	г/сут	0,45±0,023	0,17	0,21	0,95	0,6-1,2
ОП мочи	ммоль/сут	71,05±3,9	28,9	30,18	166,9	16-32
Са/креатинин		103,6±7,7	54,8	9,69	250,5	50-160
ОП/креатинин		95,9±5,6	41,2	6,13	208,8	12-24

Общая активность ЩФ плазмы крови и уровень костной изоформы щелочной фосфатазы (ЩФ_{кост}) находились в пределах нормальных значений.

При определении содержания остеокальцина обнаружена его высокая концентрация у всех обследуемых (125,8±5,6 нг/мл), что является отражением интенсивности костного обмена в этом возрасте.

Активность костной изоформы кислой фосфатазы в сыворотке крови была нормальной - 2,25±0,17 ЕД/л. Колебания соотношения ЩФ_{кост}/КФ_{кост} были значимыми - от 1,6 до 403,8, - что позволяло нам судить о превалировании либо процессов костеобразования, либо резорбции (Трифенова Е.Б., 2003).

Величины неорганического фосфата в сыворотке крови и суточной экскреции фосфора с мочой соответствовали нормативным значениям. Колебания паратгормона были достаточно выраженными - от 12,0 пг/мл до 136,8 пг/мл, в то же время среднее значение ПТГ находилось в пределах нормы и составляло 63,6±5,9 пг/мл.

Суточная экскреция кальция с мочой была значительно ниже физиологической нормы – 0,075±0,004 г/сут, что, по-видимому, связано с

низким пищевым обеспечением кальцием. При этом соотношение выделенного кальция с мочой к креатинину не выходило за пределы нормальных значений.

Оксипролин (ОП), являющийся менее специфическим маркером костной резорбции, у детей обследуемой группы не повышался и составлял $71,05 \pm 3,9$ ммоль/сут. Более объективным показателем костной резорбции является индекс ОП/креатинин, который был достаточно стабилен и соответствовал лабораторной норме.

Были установлены взаимосвязи между маркерами костеобразования и резорбции. Установленная связь между ПТГ и концентрацией $Ca_{\text{иониз}}$ ($r = -0,8$; $p < 0,05$) подтверждала известную физиологическую роль гормона в регуляции кальциевого гомеостаза. Сильная взаимосвязь $ЩФ_{\text{кост}}$ с ОП мочи ($r = 0,8$; $p < 0,05$), а также ОК и индекса ОП/креатинин ($r = 0,7$; $p < 0,05$) указывала на сбалансированность процессов костеобразования и костной резорбции.

Анализ биохимических показателей в зависимости от пола показал, что метаболизм костной ткани у мальчиков (группа Ia) можно охарактеризовать как более интенсивный по сравнению с девочками (группа Ib), что подтверждалось достоверно более высоким уровнем $ЩФ_{\text{общ}}$ (соответственно: $260,7 \pm 15,1$ и $188,3 \pm 12,7$ ЕД/л; $p \leq 0,05$) и ее костного изофермента ($98,4 \pm 15,0$ и $55,2 \pm 6,4$ ЕД/л; $p \leq 0,05$), более высоким уровнем неорганического фосфата крови (соответственно: $1,36 \pm 0,06$ и $1,18 \pm 0,05$ ммоль/л; $p \leq 0,05$) и повышенной экскрецией фосфора с мочой ($0,52 \pm 0,04$ и $0,42 \pm 0,03$ г/сут; $p \leq 0,05$).

Было доказано, что содержание ОК, $ЩФ_{\text{общ}}$, $ЩФ_{\text{кост}}$, ПТГ существенно выше в возрасте 10-12 лет (группа IIa) чем в возрасте 13-15 лет (группа IIb), что подтверждается данными литературы, свидетельствующими о возможном повышении активности вышеперечисленных маркеров в этом возрасте у здоровых детей за 9-12 месяцев до пика пубертатного скачка роста (Diamond F.V. et al., 1992) (табл. 3).

Биохимические показатели костного обмена в зависимости от возраста

Показатели	Норматив	группа IIa, 10-12 лет (n=45)	группа IIb, 13-15 лет (n=28)	p
ОК	100-150 нг/мл	137,3±4,6; 15,4	115,9±6,9; 15,4	≤0,05
ЩФ _{общ}	100-250 ЕД/л	252,2±11,8; 78,3	174,4±16,6; 87,8	≤0,05
ЩФ _{кост}	20-60 ЕД/л	91,4±12,2; 81,1	51,2±7; 37,0	≤0,05
ПТГ	19-106 пг/мл	74,2±5,5; 27,1	53,8±8,4; 31,3	≤0,05

Одновременно с этим установлено, что у девочек в 10-12 лет процессы костеобразования наиболее интенсивны, чем в 13-15 лет. К 15 годам у них снижается содержание ЩФ_{общ}, ЩФ_{кост}, ОК и ПТГ, напротив - повышается индекс ОП/креатинин. У мальчиков с 10 до 15 лет, при сохраняющейся высокой интенсивности костного обмена отсутствуют значимые колебания биохимических маркеров костного ремоделирования. Подобные изменения являются отражением физиологических особенностей роста в этом возрасте, и свидетельствует о более позднем вступлении мальчиков в пубертат и, соответственно, более позднем у них завершении ростового скачка.

В группе детей, профессионально занимающихся спортом (IIIa), по сравнению с подростками, не имеющих спортивных нагрузок (IIIb), выявлены более низкий уровень Ca_{общ} (2,19±0,01 и 2,26±0,03 ммоль/л; p≤0,05), неорганического фосфата крови (соответственно: 1,18±0,06 и 1,4±0,06 ммоль/л; p≤0,05), соотношения ЩФ_{кост}/КФ_{кост} (соответственно: 29,2±5,5 и 58,1±7,7; p≤0,05) и значительное увеличение содержания КФ_{кост} (соответственно: 3,0±0,4 ЕД/л и 1,5±0,1 ЕД/л; p≤0,05). Подобные значения биохимических показателей свидетельствуют о более интенсивно протекающих процессах костной резорбции у детей-спортсменов.

У школьников с патологией ОДА (IVa) отношение ЩФ_{кост}/КФ_{кост} значительно было выше по сравнению со здоровыми детьми (IVb) (соответственно 74,±21,9 и 38,6±4,3, p=0,03).

Оценка минеральной плотности костной ткани

При измерении МПК поясничного отдела позвоночника методом DXA у подростков 10-15 лет показатель BMD составил $0,925 \pm 0,016 \text{ g/cm}^2$, показатель BMC - $33,66 \pm 1,05 \text{ g}$ (табл. 4).

Таблица 4

Показатели минеральной плотности кости

Признак		BMD (g/cm ²)		BMC (grams)	
		n	M \pm m; σ	n	M \pm m; σ
Все дети		66	0,925 \pm 0,016; 0,13	66	30,66 \pm 1,05; 8,2
Пол	Девочки	37	0,976 \pm 0,022; 0,13*	33	33,11 \pm 1,51; 8,7*
	Мальчики	29	0,859 \pm 0,02; 0,1	28	27,77 \pm 1,27; 6,7
Возраст	10-12 лет	43	0,885 \pm 0,018; 0,12*	38	28,15 \pm 1,16; 7,2*
	13-15 лет	23	0,998 \pm 0,027; 0,13	23	34,8 \pm 1,7; 8,3
Физическая нагрузка	спорт	29	0,958 \pm 0,023; 0,12	26	33,24 \pm 1,5; 7,5*
	школа	37	0,898 \pm 0,022; 0,13	35	28,74 \pm 1,4; 8,3

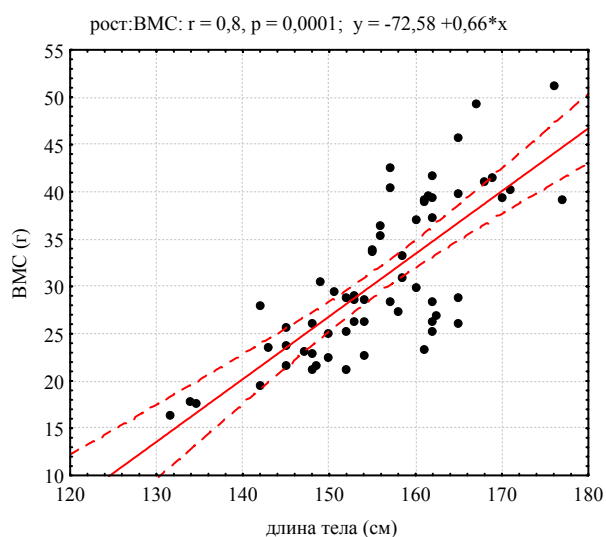
Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении между группами внутри одного признака

При оценке величин BMD и BMC в группах сравнения установлено, что у девочек содержание минерала и костная минеральная плотность достоверно выше в сравнении с мальчиками. Доказано, что в период с 10 до 15 лет динамика прироста BMC в поясничном отделе позвоночника у обследуемой группы детей составила в среднем +24% ($p \leq 0,05$). Минеральная плотность костной ткани нарастала медленнее +13% ($p \leq 0,05$) за тот же возрастной период.

Выявлены разные темпы прироста BMC и BMD в зависимости от возраста и пола. В период с 10 до 15 лет у девочек величина BMC повысилась на 25,3% ($p=0,01$), а BMD на 12,6% ($p=0,005$). У мальчиков в этот же возрастной период прирост BMC и BMD был незначителен (соответственно: +7,7%, $p > 0,05$ и +3,8%, $p > 0,05$). Это подтверждает особенности физиологической регуляции роста у мальчиков, свидетельствующие о более позднем их вступлении в пубертат, что согласуется с данными литературы (Моисеева, Т.Ю. 2005).

Установлено, что у детей-спортсменов (группа IIIa) величина BMC была достоверно выше в сравнении с детьми из IIIb группы (соответственно: $33,2 \pm 1,5 \text{ г}$ и $28,7 \pm 1,4 \text{ г}$; $p \leq 0,05$) (табл. 4).

В ряде исследований показано, что величины ВМС и ВМД тесно связаны с антропометрическими показателями – длиной и массой тела (Л.А. Щеплягина с соавт., 2005). Нами также была выявлена прямая регрессионная связь между ВМС и длиной и массой тела (соответственно: $r=0,7$; $p=0,001$ и $r=0,8$; $p=0,001$) и ВМД с длиной и массой тела (соответственно: $r=0,6$; $p=0,0001$ и $r=0,5$; $p=0,005$) (рис. 2А и 2Б). Также было установлено, что дети с длиной тела $<25\%$ имели существенно более низкие значения ВМД и ВМС критериев чем дети со средними значениями длины тела (соответственно ВМД, $\text{г}/\text{см}^2$: $140,9 \pm 2,4$ и $153,7 \pm 0,9$; ВМС, г: $20,6 \pm 1,2$ и $29,6 \pm 1,1$, $p \leq 0,05$).



Регрессионные кривые отношения ВМС и ВМД к длине тела

Рисунок 2 (А)

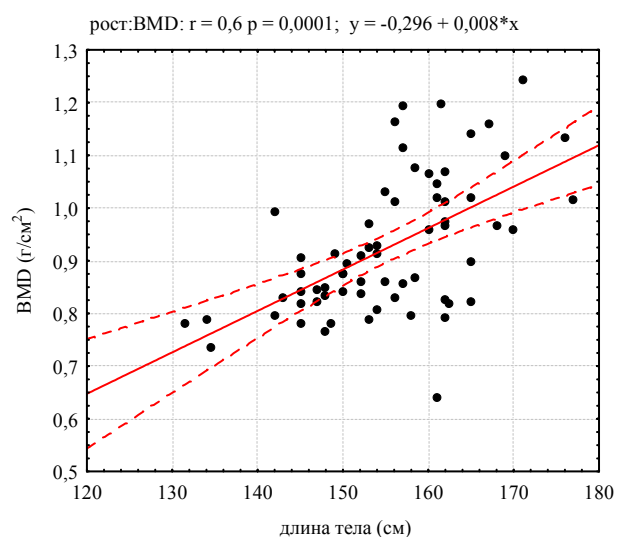


Рисунок 2 (Б)

При оценке МПК по Z-score у 97% детей выявлены нормальные показатели минеральной плотности кости. Снижение костной массы по отношению к хронологическому возрасту встретилось в 3,0% случаях.

Нами проведена индивидуальная оценка данных денситометрии в группах мальчиков и девочек путем соотнесения критерия ВМД к средневозрастным показателям обследуемых детей. Было установлено, что МПК менее $-2SD$ по отношению к средневозрастному показателю ВМД встретилась только у одного мальчика, что составило 1,5% от общего числа обследованных.

На следующем этапе оценки МПК проводилось сопоставление показателей МПК кости к длине тела на основании нормативных таблиц сопряженных значений антропометрических и денситометрических показателей (Щеплягина Л.А. с соавт., 2005). Было установлено, что практически все дети – 98,5% (n=65), имели показатель BMD по отношению к длине тела в пределах значений, равных $M-2SD$ ($г/см^2$). По данным таблиц сопряженных значений дети с показателем $BMD-1SD$ сформировали группу риска по снижению темпов накопления пиковой костной массы, куда вошли 3,0% обследованных. В то же время, при формировании группы риска по $Z-score < -1SD$ число подростков составило 22,7%. Таким образом, метод индивидуального подхода в оценке МПК, основанного на использовании нормативных таблиц сопряженных значений является более информативным и точным в интерпретации результатов DXA.

Проведенный анализ показателей Bone Area (площадь сканируемой поверхности) и BMC установил, что 40,5% девочек и 44,8% мальчиков имели нормальные и даже увеличенные размеры позвонков, соответствующие длине тела. Соотнесение фактического значения площади позвонка к показателю BMC показало, что у большинства детей – 75,8% девочек и 96,4% мальчиков, - содержание минерала в позвонке соответствовало и даже превышало нормальные значения.

Опираясь на существующие данные, что прогрессирующая деформация позвоночника при сколиозе связана с нарушением минерального обмена и изменением минерализации тел позвонков (Е.А. Абальмасова, 1965., Е.В. Козюков с соавт., 1981) нами была проанализирована частота встречаемости снижения МПК ниже $-1SD$ у детей со сколиотическими деформациями скелета. Установлено, что у детей со сколиозом частота встречаемости снижения МПК менее $-1SD$ была достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно 35,0% и 13,0%, $p < 0,05$). Расчет ассоциативного показателя ОШ (отношение шансов) свидетельствовал о том, что вероятность выявления снижения МПК по

сравнению с возрастной нормой у детей 10-15 лет увеличивается в 3,6 раза (ОШ=3,6; ДИ95% 1,03÷12,6), при сколиозе.

Установлены тесные связи между биохимическими маркерами и показателями минерализации скелета (ВМС, BMD) (табл. 5).

Таблица 5

Взаимосвязь биохимических маркеров костного обмена с показателями МПК.

Маркеры костного обмена	BMD (g/cm ²); r, при p≤0,05	ВМС (g); r, при p≤0,05
ЩФобщ	-0,8	-0,8
ЩФкост	-0,9	-0,7
ЩФ _{кост} /КФ _{кост}	-0,7	-0,6
ОП/креатинин	-0,7	-0,5
Паратгормон	-0,5	-
Остеокальцин	-0,5	-0,5

Выраженное повышение активности ЩФ и костного изофермента ЩФ на фоне снижения минеральной плотности и низкого содержания минерала в костной ткани свидетельствует об активации дифференцировки остеобластов, а высокий индекс соотношения ЩФ_{кост}/КФ_{кост} указывает на выраженную интенсивность процессов костеобразования (Трифенова Е.Б., 2003).

Гипокальциемия ведет к повышению уровня ПТГ и усилению резорбтивной способности кости, вследствие чего в крови и моче увеличивается содержание ОП. Таким образом, интенсификация процессов костной резорбции, индуцируемая паратгормоном, приводит к снижению МПК, а также препятствует накоплению минерала в ткани (ОП/креатинин – BMD r=-0,7; p≤0,05 и ПТГ – BMD r=-0,5; p≤0,05).

Медикаментозная коррекция дефицита кальция

С целью оценки эффективности профилактики нарушений минерального обмена методом сплошной выборки были сформированы две группы детей, сопоставимых по полу, возрасту и характеру физической нагрузки. Использовались комбинированные фармакологические препараты («Кальций-D₃ Никомед» или «Компливит Кальций-D₃»), содержащие 500 мг карбоната кальция и 200 МЕ витамина D, в форме холекальциферола.

Дети основной группы наблюдения (группа А, n=24) получали препарат из расчета 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ холекальциферола в сутки в течение 3 месяцев. Дети контрольной группы (группа Б, n=14) не имели витаминно-минеральной поддержки.

Применение указанных комплексных витаминно-минеральных препаратов сопровождалось достоверным увеличением содержания Са_{иониз} и КФ_{кост} в сыворотке крови, повышением экскреции кальция и снижением экскреции ОП с мочой. В группе Б содержание биохимических маркеров костного обмена не изменялось (табл. 6).

Таблица 6

Биохимические показатели костного обмена на фоне коррекции

Лабораторные показатели	Группа А (n=24, M±m)		Группа Б (n=14, M±m)	
	А ₁ исходный уровень	А ₂ через 3 мес. после коррекции	Б ₁ исходный уровень	Б ₂ через 3 мес.
Са _{общ} ммоль/л	2,2±0,03;	2,3±0,03**	2,17±0,04	2,1±0,04**
Са _{иониз} ммоль/л	1,15±0,02*	1,22±0,01*	1,17±0,03	1,15±0,03**
КФ _{кост} ЕД/л	2,1±0,22*	3,4±0,4*	2,1±0,3	2,15±0,18**
ОП мочи ммоль/сут	72,1±5,2*	56,7±5,4*	76,8±13,6	79,5±8,9**
Са мочи г/сут	0,08±0,005*	0,14±0,03*	0,05±0,008	0,055±0,003**

* - между А1 и А2 (p≤0,05); ** - между А2 и Б2 (p≤0,05)

Кроме того, после проведенной фармакологической коррекции у детей группы А в сравнении с группой Б выявлены более высокие уровни Са_{общ}, Са_{иониз}, КФ_{кост}, кальцийурии и более низкая экскреция ОП с мочой (табл. 6).

Установлено, что профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D₃ существенно снижало частоту гипокальцийурии (АР,%=35,1%; p<0,01) (табл. 7).

Таблица 7

Оценка эффективности применения карбоната кальция с витамином D₃

Показатели	А2 группа		Б2 группа		АР,% p<	χ ² p<	критерий Фишера, p<	ОШ; 95%ДИ
	n	%	n	%				
Са мочи < 0,06г/сут	2	11,1	6	46,2	35,1 0,01	4,84 0,03	0,03 0,04	6,8 1,4÷33,2
КФ _{кост} > 3 ЕД/л	18	58,1	2	18,2	39,9 0,01	5,18 0,02	0,02 0,03	6,3 1,12÷32,8

Активность костного обмена, определяемая по уровню $K\Phi_{\text{кост}}$, возрастала в 6 раз (ОШ=6,3 ДИ95% 1,12÷32,8) на фоне дополнительной дотации кальция и витамина D₃ (табл. 7).

Динамика показателей минерального обмена и биохимических маркеров костного ремоделирования на фоне профилактической коррекции свидетельствует об улучшении обеспеченности кальцием и активации костного обмена в периоде интенсивного роста у детей 10-15 лет.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая частота пищевого дефицита кальция (93%) у детей 10-15 лет, связанная с ограниченным включением молочных продуктов в ежедневный рацион питания (среднее количество потребляемого молока 173,3±15,6 мл/сут) и отсутствием профилактической витаминно-минеральной поддержки у 57,1% школьников. У большинства детей (81,3%) выявлены отклонения со стороны опорно-двигательного аппарата.
2. Величины биохимических маркеров костного ремоделирования и показатели состояния МПК у детей 10-15 лет г. Екатеринбурга соответствуют среднероссийским нормативам.
3. Стабильный уровень биохимических маркеров костного ремоделирования и отсутствие значимого прироста величин МПК в возрасте с 10 до 15 лет у мальчиков в сравнении с девочками свидетельствуют у них о более позднем завершении ростового скачка, что является отражением физиологической регуляции роста в данном возрастном периоде.
4. Метод индивидуальной оценки МПК с использованием нормативных таблиц сопряженных значений является более объективным в интерпретации результатов денситометрии и позволяет сократить случаи сниженной минеральной плотности костной ткани у детей в возрасте 10-15 лет.
5. Установленные связи между антропометрическими параметрами, биохимическими маркерами и показателями МПК отражают

закономерности формирования костной ткани у детей в период интенсивного роста.

6. Дети со сколиотической деформацией позвоночника достоверно чаще имеют сниженную минеральную плотность кости (ОШ=3,6; ДИ95% 1,03÷12,6).
7. Фармакологическая коррекция препаратами кальция в профилактической дозе 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D₃ в течение трех месяцев достоверно улучшает значения биохимических маркеров костного метаболизма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг за состоянием здоровья детей, находящихся в периоде интенсивного роста, должен предусматривать профилактику и коррекцию минерального дефицита путем разработки мероприятий, направленных на увеличение потребления детьми молока и молочных продуктов, введение в рацион продуктов, обогащенных кальцием.
2. При диспансеризации подростков в возрасте 10-15 лет и выявлении детей со сколиотической деформацией скелета необходимо рассматривать их как группу риска по возможному формированию низкой МПК и рекомендовать исследование биохимических маркеров костного ремоделирования, а при необходимости – проведение денситометрии (DXA)
3. Дети, имеющие профессиональные физические нагрузки, требуют регулярного мониторинга кальциевого гомеостаза с целью своевременной лечебно-профилактической коррекции снижения МПК.
4. Индикаторами интенсивности костного обмена у детей в возрасте 10-15 лет наряду с другими биохимическими маркерами (ПТГ, ОК) следует считать высокий уровень показателя костной резорбции – $K\Phi_{\text{кост}}$ в сыворотке крови
5. С целью профилактики снижения МПК и улучшения кальциевого обеспечения целесообразно использование фармакологических препаратов кальция и витамина D₃ в суточной дозе 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ холекальциферола ежедневно в течение 3 месяцев в зимне-весенний период у детей в возрасте 10-15 лет.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Осипенко О.В.**, Вахлова И.В. Особенности состояния здоровья и некоторые показатели минерального обмена у девочек-спортсменов // Актуальные вопросы медицинской науки и здравоохранения: материалы 62 научной конференции молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 24-26 апреля 2007г. – Екатеринбург, 2007. – с.68.
2. **Осипенко О.В.**, Вахлова И.В. Физическое развитие и некоторые показатели минерального обмена у детей-спортсменов // Материалы научно-практической конференции детских травматологов-ортопедов России с международным участием. Екатеринбург 19-21 сентября 2007г. «Актуальные проблемы детской травматологии и ортопедии».; Санкт Петербург, 2007.; с.369-370.
3. **Осипенко О.В.**, Санникова Н.Е., Вахлова И.В., Бородулина Т.В., и соавт. Мониторинг состояния здоровья и некоторые показатели минерального обмена у детей в динамике роста и развития // Научно-практический журнал для неонатологов и педиатров «Вопросы практической педиатрии». Москва, 2007. – Том 2 №5 – с.118-122.
4. **Осипенко О.В.**, Вахлова И.В. Оценка минерального обмена при кальциевой дотации // Материалы Первого Объединенного научно-практического форума детских врачей. Орел 19-23 мая 2008. – с. 158-159.
5. **Осипенко О.В.**, Вахлова И.В., Клинические и лабораторные признаки дефицита кальция у подростков, методы коррекции. // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. Екатеринбург, 2008. - №2 (20). – с.118-120.
6. **Осипенко О.В.**, Вахлова И.В., Трифонова Е.Б. Клинические и лабораторные признаки дефицита кальция у подростков // Вопросы современной педиатрии. Москва, 2009. – Том 8 №4 – С.42-48.
7. **Осипенко О.В.**, Трифонова Е.Б., Вахлова И.В., Осипенко А.В. Особенности метаболизма костной ткани у детей и взрослых: механизмы корректирующего действия Кальций-Д3 НИКОМЕД. // Материалы Международной научно-практической конференции Курган 7-8 октября 2009г. «Остеопороз и остеоартроз – проблема XXI века».
8. **Осипенко О.В.**, Вахлова И.В. Состояние минеральной плотности костной ткани у подростков, методы коррекции выявленных нарушений // Вестник Уральской Государственной Медицинской Академии, 2009. - №20. – с.146-153.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BMD -	минеральная плотность кости (bone mineral density)
BMC -	содержание минерала в кости (bone mineral content)
DXA -	денситометрия
SD -	стандартное квадратическое отклонение
МПК -	минеральная плотность кости
КФ _{кост} -	костный изофермент кислая фосфатаза
ОДА -	опорно-двигательный аппарат
ОК -	остеокальцин
ОП -	оксипролин
ПКМ -	пиковая костная масса
ПТГ -	паратгормон
Са _{иониз} -	ионизированный кальций сыворотки крови
Са _{общ} -	общий кальций сыворотки крови
Са мочи -	экскретируемый кальций с мочой
ФР -	физическое развитие
ЩФ _{общ} -	общая щелочная фосфатаза
ЩФ _{кост} -	костный изофермент щелочная фосфатаза