

*О.В. Осипенко, И.В. Вахлова*

## СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

*Уральская государственная медицинская академия*

**Актуальность.** Известно, что в детском и подростковом возрасте накапливается 86% генетически детерминированной костной массы (пиковой), в том числе 30-40% во время полового созревания с 10 до 16 лет, что гарантирует прочность скелета в последующие годы жизни [2, 3, 9]. В то же время рядом исследований установлено, что у подростков частота остеопороза составляет 44%, в 51% случаев остеопороз сочетается со сколиозом, а максимум переломов приходится на 5-7, 13-14 лет, возможно, связанный со значительным увеличением длины тела на фоне недостаточного накопления возрастной костной массы [6, 11].

Среди факторов риска развития остеопороза одно из ведущих мест у детей занимает недостаточное потребление кальция и витамина D<sub>3</sub>. Особого внимания заслуживает уровень кальциевого обеспечения в период полового созревания, поскольку пубертат у половины из них сопровождается транзиторной остеопенией [8, 9, 15]. С этих позиций дефицит кальция в детском возрасте требует своевременной профилактики и ранней коррекции. Одним из важнейших внешнесредовых факторов, влияющих на прочность кости, является физическая активность. 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 [1].

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение закономерностей формирования костной ткани для выявления факторов риска нарушений костного обмена и разработки методов фармакологической коррекции у детей пубертатного возраста.

**Материалы и методы.** 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).

Лабораторное исследование минерального обмена включало анализ уровня концентрации общего (Ca<sub>общ</sub>) и ионизированного кальция (Ca<sub>иониз</sub>) 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<sub>общ</sub>), костной изоформы щелочной фосфатазы (ЩФ<sub>кост</sub>). Костную резорбцию

по определению оксипролина (ОП) и кальция в моче, отношения - кальция к креатинину (Ca/креат), оксипролина к креатинину (ОП/креат), а также костной изоформы тартратрезистентной кислой фосфатазы ( $K\Phi_{\text{кост}}$ ) 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 [12].

Инструментальное исследование минеральной плотности костной ткани проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) в отделении лучевой диагностики ФГУ УНИИТО им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий. Использовали аксиальный рентгеновский денситометр LUNAR DPX-A (США).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с применением программ Microsoft Exel 2005, и Statistica 6.0 – программный продукт StatSoft Inc. Использовали методы описательной статистики, рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартная ошибка, а также медиану и процентилю (95% доверительный интервал). Сравнительный анализ проводили по критерию Стьюдента. Использовали непараметрические методы анализа данных: критерий Манна-Уитни, Вилкоксона,  $\chi^2$  (хи-квадрат) с поправкой Йетса и двусторонним критерием Фишера. Анализ зависимостей осуществлялся с помощью линейной корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов биохимического исследования показателей метаболизма костной ткани показал, что содержание общего кальция крови находилось на нижней границе общепринятого норматива ( $2.2 \pm 0,018$  ммоль/л). Содержание ионизированного кальция (наиболее информативного показателя) находилось в пределах значений, предложенных тест-системой (табл. 1).

Величина общей активности ЩФ плазмы крови находилась в пределах возрастной нормы и составляла  $223,9 \pm 10,3$  ЕД/л.; уровень костной изоформы щелочной фосфатазы ( $\text{Щ}\Phi_{\text{кост}}$ ) также находился в пределах нормальных значений. Известно, что костный и печеночный изоферменты ЩФ циркулируют в сыворотке крови в одинаковых количествах, однако, в период интенсивного роста доля костной изоформы ЩФ достигает 90% [13]. Нами было обнаружено, что содержание  $\text{Щ}\Phi_{\text{кост}}$  составляет 34% от общей активности ЩФ у большинства школьников – 91,7%. Этот факт может указывать на снижение активности процессов костного ремоделирования.

При определении содержания остеокальцина обнаружена его высокая концентрация у всех обследуемых ( $125,8 \pm 5,6$  нг/мл), что подтверждает высокую интенсивность костного обмена в этой возрастной группе.

Таблица 1

Показатели костного ремоделирования у детей 10-15 лет

Лабораторные показатели	п	M±m	σ	min	max	тест-системы	
Маркеры костеобразования							
Са <sub>общ</sub>	ммоль/л	73	2,2±0,018	0,15	1,7	2,5	2,0-2,6
Са <sub>иониз</sub>	ммоль/л	73	1,17±0,014	0,12	0,85	1,56	1,16-1,27
ОК	нг/мл	24	125,8±5,6	27,6	56,0	161,7	12,3-32,7
ЩФ <sub>общ</sub>	ЕД/л	73	223,9±10,3	87,2	56,1	440,4	до 700
ЩФ <sub>кост</sub>	ЕД/л	73	75,7±8,2	69,9	4	395,0	25,8-52,6
ЩФ <sub>кост</sub> /КФ <sub>кост</sub>		65	47,8±7,2	58,3	1,6	403,8	27-63
Маркеры костной резорбции							
КФ <sub>кост</sub>	ЕД/л	65	2,25±0,17	1,41	0,5	7,0	2,61-3,59
ПТГ	пг/мл	27	63,6±5,9	30,6	12,0	136,8	19-106
Фосфор крови	ммоль/л	73	1,26±0,04	0,32	0,73	1,89	0,68-1,36
Фосфор мочи	г/сут	55	0,45±0,023	0,17	0,21	0,95	0,6-1,2
ОП мочи	ммоль/сут	55	71,05±3,9	28,9	30,18	166,9	16-32
Са мочи	г/сут	55	0,075±0,004	0,03	0,015	0,14	0,1-0,2
Са/креатинин		51	103,6±7,7	54,8	9,69	250,5	50-160
ОП/креатинин		53	95,9±5,6	41,2	6,13	208,8	12-24

Активность костной изоформы кислой фосфатазы (КФ<sub>кост</sub>) в сыворотке крови была нормальной - 2,25±0,17 ЕД/л. Соотношение ЩФ<sub>кост</sub>/КФ<sub>кост</sub>, в определенной степени отражающее соотношение активности остеобластов и остеокластов, находилось в пределах нормальных значений. Колебания этого соотношения были значимыми - от 1,6 до 403,8, - что позволяло нам судить о превалировании либо процессов костеобразования, либо резорбции.

Уровень фосфора в сыворотке крови составил 1,26±0,04 ммоль/л, что соответствует общепринятым нормативам. Суточная экскреция фосфора с мочой составила 0,45±0,02 г/сут и находилась на нижней границе возрастной нормы. В то же время активность паратгормона была средней и не выходила за нормативные рамки - 63,6±5,9 пг/мл, хотя колебания были достаточно выраженными от 12,0 пг/мл до 136,8 пг/мл.

Суточная экскреция кальция с мочой была значительно ниже физиологической нормы - 0,075±0,004 г/сут, что, по-видимому, связано с региональными особенностями экскреции кальция с мочой у детей или о пубертатном скачке остеокальцина, которому всегда предшествует снижение почечной экскреции кальция [4]. В то же время 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, средний уровень ОП был равен 71,05±3,9 ммоль/сут. Более объективно костную резорбцию характеризовал индекс ОП/креатинин, который был достаточно стабилен и соответствовал лабораторной норме 95,9±5,6.

Сравнение биохимической активности маркеров костного обмена у детей разных возрастных групп показало, что у 10-12-летних подростков развивался своеобразный «лабораторный скачок» основных маркеров костного метаболизма. Обнаружено, что содержание ОК, ЩФ<sub>общ.</sub>, ЩФ<sub>кост.</sub>, ПТГ существенно выше в возрасте 10-12 лет. Повышение активности вышеперечисленных маркеров в группе детей 10-12 лет можно объяснить тем, что максимальные значения этих показателей регистрируются у здоровых детей за 9-12 месяцев до пика пубертатного скачка роста, что подчеркивается данными литературы [14].

Таким образом, возраст 10-12 лет является наиболее уязвимым для воздействия негативных факторов, влияющих на рост и развитие костной ткани. Высокая скорость костного метаболизма уменьшается с возрастом, замедляя биохимические процессы ремоделирования кости. Особенно важно подчеркнуть, что высокая интенсивность процессов ремоделирования кости наиболее характерна для девочек этого возраста.

Выделение из общей группы детей подростков, профессионально занимающихся спортом, обнаружило некоторые различия в активности отдельных маркеров костного обмена. Так, у детей, профессионально занимающихся спортом, выявлен более низкий уровень общего кальция сыворотки крови, по сравнению с подростками, не имеющими регулярной физической нагрузки ( $2.19 \pm 0.01$  и  $2.26 \pm 0.03$  ммоль/л;  $p \leq 0.05$ ), фосфора крови (соответственно:  $1.18 \pm 0.06$  и  $1.4 \pm 0.06$  ммоль/л;  $p \leq 0.05$ ) и соотношения ЩФ<sub>кост.</sub>/КФ<sub>кост.</sub> (соответственно:  $29.2 \pm 5.5$  и  $58.1 \pm 7.7$ ;  $p \leq 0.05$ ). Также было обнаружено значительное увеличение содержания КФ<sub>кост.</sub> у спортсменов –  $3.0 \pm 0.4$  ЕД/л по сравнению со школьниками –  $1.5 \pm 0.1$  ЕД/л ( $p \leq 0.05$ ).

Таким образом, на фоне сформированного дефицита кальция интенсивные спортивные нагрузки усугубляют резорбтивные процессы и замедляют рост и обновление кости в критическом возрастном периоде. Поэтому можно предположить, что дети, профессионально занимающиеся спортом и не получающие адекватные ежедневные дозы кальция на фоне периода второго ростового вытяжения не смогут накопить должное количество минерала в костной ткани, тем самым уменьшится минеральная плотность костной ткани, что способствует более высокому риску переломов и формированию остеопороза в последующие периоды жизни.

Минеральную плотность кости оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии). В целом, у подростков 10-15 лет показатель ВМД (bone mineral density) был равным  $0.925 \pm 0.016$  г/см<sup>2</sup>, что соответствовало средневозрастным значениям, показатель ВМС (bone mineral content) также находился в пределах возрастной нормы. Оценка показателей ВМД и ВМС в группах сравнения показала, что уровень минеральной костной плотности (ВМД) достоверно выше у девочек по сравнению с мальчиками – соответственно  $0.976 \pm 0.022$  г/см<sup>2</sup> и  $0.859 \pm 0.018$  г/см<sup>2</sup> ( $p \leq 0.05$ ). Содержание минерала в кост-

ной ткани (ВМС) также было выше у девочек -  $33,11 \pm 1,51$  г, у мальчиков -  $27,77 \pm 1,27$  г ( $p \leq 0,05$ ). Высокие показатели минеральной костной плотности подтверждают высокую интенсивность костного метаболизма у девочек.

Оценку МПКТ проводили с целью выявления случаев снижения минеральной плотности кости по сравнению с возрастной нормой у детей в критическом возрастном периоде (с 10 до 15 лет). В соответствии с критериями ВОЗ нормальная минеральная костная плотность диагностируется при  $Z$ -score  $> -2$  SD, заключение «снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой» делалось при  $Z$ -критерии  $< -2,0$  SD. Основная группа обследованных детей имела нормальную минеральную плотность кости, у 2,7% определено снижение МПКТ по сравнению с возрастной нормой ( $Z$ -score  $< -2,0$  SD).

Сниженная МПК является не только детерминантой развития остеопороза, но и может усугублять течение сколиоза и других заболеваний ОДА. В этой связи, нами показано, что у детей со сколиотическими деформациями скелета частота встречаемости сниженной МПКТ по сравнению с возрастной нормой и приведенной к длине тела была достоверно выше по сравнению со школьниками, без сколиоза: соответственно 35% и 13,0% ( $p \leq 0,05$ ). Вероятность выявления сниженной плотности костной ткани по отношению к длине тела у детей в возрасте 10-15 лет увеличивается в 3,6 раза при наличии деформации позвоночника (ОШ=3,6, ДИ95% 1,03÷12,6). Расчет ассоциативных показателей установил, что если сниженная минеральная плотность костной ткани является причиной развития сколиотических деформаций скелета, то у детей со сколиозами 62,8% подростков будут иметь низкую МПКТ (АР% = 62,8,  $p \leq 0,05$ ), что согласуется с данными других авторов [5, 7].

В качестве меры, направленной на нормализацию измененного метаболизма костной ткани, было решено провести дополнительную дотацию кальция в виде фармакологических препаратов «Кальций-D<sub>3</sub> Никомед» и «Компливит Кальций-D<sub>3</sub>» сроком на 3 месяца и в дозе 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D<sub>3</sub> в сутки. Дети основной группы - А (n=24) получали препараты с кальцием и витамином D<sub>3</sub>, дети из контрольной группы - Б (n=14) не имели витаминно-минеральной поддержки в течение указанного срока.

Установлено, что препараты кальция оказали положительное влияние на содержание некоторых маркеров костного метаболизма (табл. 2).

Так, у детей из группы, получавшей препарат (А) обнаружено достоверное повышение содержания общего кальция по сравнению со школьниками из контрольной группы (соответственно:  $2,3 \pm 0,03$  и  $2,1 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p = 0,0003$ ), ионизированного кальция (соответственно:  $1,22 \pm 0,01$  и  $1,15 \pm 0,03$  ммоль/л,  $p = 0,03$ ), экскреции кальция с мочой ( $0,14 \pm 0,03$  в группе А и  $0,055 \pm 0,003$  г/сут в группе Б;  $p \leq 0,05$ ). Эти изменения могут свидетельствовать об оптимальном содержании кальция в сыворотке крови и достаточном насыщении костной ткани

минералом. В 1.6 раза повысилось  $K\Phi_{\text{кост}}$  в основной группе по сравнению с контрольной ( $p \leq 0,05$ ), а оксипролин мочи после витаминно-минеральной дотации значительно понизился ( $79,5 \pm 8,9$  ммоль/сут в группе Б и  $56,7 \pm 5,4$  в группе А;  $p \leq 0,05$ ). По другим биохимическим маркерам костного ремоделирования достоверной разницы не выявлено.

Таблица 2

**Основные биохимические показатели костного обмена на фоне коррекции**

Лабораторные показатели костного обмена/ единицы измерения	А1 основная группа исходный уровень (n=34)	А2 основная группа через 3 мес. после коррекции (n=34)	Б1 контрольная группа исходный уровень (n=14)	Б2 контрольная группа через 3 мес. (n=14)
<b>Маркеры костеобразования (<math>M \pm m, \sigma</math>)</b>				
$Ca_{\text{общ}}$ (ммоль/л)	2,2±0,03;	<b>2,3±0,03**</b>	2,17±0,04	<b>2,1±0,04**</b>
$Ca_{\text{иониз}}$ (ммоль/л)	<b>1,15±0,02*</b>	<b>1,22±0,01*</b>	1,17±0,03	<b>1,15±0,03**</b>
ОК (нг/мл)	136,6±4,8	126,8±14,3	110,5±13,6	111±12,5
$\text{ЩФ}_{\text{общ}}$ (ЕД/л)	247,8±14,3	252,5±19,6	225,2±24,8	222,9±22,5
$\text{ЩФ}_{\text{кост}}$ (ЕД/л)	96,8±11,9	82,3±12,5	66,0±12,4	66,8±10,4
$\text{ЩФ}_{\text{кост}}/K\Phi_{\text{кост}}$	58,1±8,0	43,8±9,5	43,4±12,6	37,9±7,0
<b>Маркеры костной резорбции (<math>M \pm m, \sigma</math>)</b>				
$K\Phi_{\text{кост}}$ (ЕД/л)	<b>2,1±0,22*</b>	<b>3,4±0,4*</b>	2,1±0,3	<b>2,15±0,18**</b>
ПТГ (пг/мл)	66,2±10,9	64,3±6,02	57,7±9,7	60,1±10,5
Фосфор крови (ммоль/л)	1,4±0,05	1,4±0,05	1,4±0,1	1,4±0,1
Фосфор мочи (г/сут)	0,5±0,03	0,5±0,04	0,4±0,07	0,5±0,06
ОП мочи (ммоль/сут)	<b>72,1±5,2*</b>	<b>56,7±5,4*</b>	76,8±13,6	<b>79,5±8,9**</b>
Са мочи (г/сут)	<b>0,08±0,005*</b>	<b>0,14±0,03*</b>	0,05±0,008	<b>0,055±0,003**</b>
Са/креатинин	113,2±10,0	121,0±16,6	60,9±14,9	63,05±14,7
ОП/креатинин	94,5±7,8	82,8±11,1	96,9±10,2	95,4±12,3

\* - достоверная разница между группами А1 и А2 ( $p \leq 0,05$ )

\*\* - достоверная разница между группами А2 и Б2 ( $p \leq 0,05$ )

Таким образом, четко прослеживается улучшение некоторых показателей костного обмена на фоне фармакологической дотации кальция и витамина D<sub>3</sub> у обследованных детей.

Выявлены определенные изменения маркеров костного метаболизма в зависимости от пола. В целом, минеральный обмен у мальчиков после проведенной профилактической дотации витаминно-минерального препарата, можно охарактеризовать как активизировавшийся. Содержание основных маркеров костного ремоделирования стало выше. Можно предположить, что достоверно более высокое содержание кальция в сыворотке крови и моче после применения препаратов с кальцием и витамином D<sub>3</sub> является благоприятным фоном для начала процесса второго линейного вытяжения. У девочек на фоне терапии обмен принципи-

ально не изменился, хотя некоторые маркеры стали ниже исходных значений. Вероятнее всего, активность костного ремоделирования у девочек пока достаточно высокая в отличие от мальчиков, однако, «скачок» в росте и формировании кости у них уже завершается.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения профилактики дефицита кальция и витамина D у детей в возрасте от 10 до 15 лет, с целью предотвращения развития снижения минеральной плотности кости. Одним из таких методов может служить регулярное употребление витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций и холекальциферол в возрастных дозировках.

### **Выводы**

- Высокие значения маркеров, как костеобразования, так и костной резорбции у подростков свидетельствуют об интенсивности костного метаболизма в период второго линейного вытяжения.

- У мальчиков-подростков активность биохимических маркеров костного метаболизма выше и сохраняется более продолжительное время в сравнении с девочками-подростками, у которых показатели костного обмена имеют максимальные значения в 10-12 лет, и снижаются к 15 годам.

- 2.7% детей в возрасте от 10 до 15 лет, проживающих в г.Екатеринбурге по данным денситометрии имели сниженную минеральную плотность костной ткани по сравнению с возрастной нормой. К группе риска по снижению минеральной плотности кости относятся низкорослые подростки, дети со сколиотической деформацией скелета.

- Фармакологическая коррекция препаратами кальция в профилактической дозе 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D<sub>3</sub> в течение трех месяцев достоверно улучшает значения биохимических маркеров костного метаболизма (нормализуется уровень Саиониз в сыворотке крови и моче, активизируется КФкост и значительно уменьшается уровень оксипролина в моче), что свидетельствует о положительном влиянии проведенной схемы фармакологической коррекции препаратом Са с витамином D<sub>3</sub> детям в возрасте от 10 до 15 лет.

### **Литература**

1. Беневоленская, Л.И. Руководство по остеопорозу [Текст] / Л.И.Беневоленская.– М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2003.– 524 с.
2. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика [Текст]: научно-практическая программа; под ред. Петерковой В.А, Коровиной Н.А. – М., 2006. – 50 с.
3. Костылева М.Н. Место препаратов, содержащих кальций в профилактике гипокальциемии у детей (обзор литературы) [Текст] / М.Н.Костылева // Рос.медицинский журн. – 2008. – Т.16, №25 – С. 1699-1703

4. Маркеры костного ремоделирования у детей [Текст] / С.Н.Храмцова, Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева, М.И.Баканов // Рос.педиатрический журн. – 2006. – № 4 – С.17-21.
5. Михайлов, Е.Е. Динамика изменений минерализации поясничного отдела позвоночника у подростков [Текст] / Е.Е.Михайлов [и др.] // 2 Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы. – Ярославль: Литера, 2005. – С.138.
6. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) [Текст]: под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной. – М., 2000. – 584 с
7. Шевченко С.Д., Ермак Т.А. Снижение минеральной плотности костной ткани у детей и подростков при сколиотической болезни.// [Доступ в Интернете – URL [www.unipharm.ua/artvukuly/growingAge/KOsti\\_mlodes.pdf](http://www.unipharm.ua/artvukuly/growingAge/KOsti_mlodes.pdf) дата последнего посещения – 30.04.2007].
8. Шилин, Д.Е. Современная стратегия преодоления дефицита кальция и витамина D у детей и подростков с позиций профилактики остеопении и переломов [Текст] / Д.Е.Шилин // Вопр.практической педиатрии. – 2006. – Т.1, № 2. – С.50-56.
9. Щеплягина, Л.А. Минерализация костной ткани у детей [Текст] / Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева, А.О.Богатырева [и др.] // Рос.педиатрический журн. – 2003. – № 3. – С.16-21.
10. Щеплягина, Л.А. Показатели электролитов в моче и крови у детей со снижением минеральной плотности костной ткани [Текст] / Л.А.Щеплягина, О.В. Чумакова, Н.Н. Картамышева [и др.] // II конференция с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии», Москва, 12-13 февраля 2003 года: тезисы. – М., 2003. – С.173-174.
11. Щеплягина, Л.А. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи [Текст] / Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева // Рос.педиатрический журн. – 2004. – №1. – С.4-10.
12. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [Текст] / под ред. Н.У.Тица. – М.: изд-во Лабинформ, 1997. – 942 с.
13. Demers, L.M. // Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives: Eds R.Eastell [et al.]. – 2001. – P.57-63.
14. Diamond, F.B.Jr. Factors regulating the adolescent growth spurt in females [Text] / F.B.Jr.Diamond, A.W.Root // J.Ped.Adolesc.Gynecol. – 1992. – Vol.48. – P.5.
15. Root, A.W. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents [Text] / A.W.Root, F.B.Jr.Diamond // Endocrinol.Metab.Clin. North.Am. – 1993. – Vol.22. – P.573.