

Исследование маркеров остеопороза у детей Уральского Региона

В.А. Серебренников, доктор медицинских наук, профессор
Т.С. Абрамова, заведующая биохимической лабораторией
 МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» (г. Екатеринбург)

Во всех странах мира происходит неуклонный рост заболеваний, обусловленных нарушением кальций-фосфорного обмена. В первую очередь это касается патологии костно-мышечной системы. Актуальность проблемы отражает тот факт, что ВОЗ объявила 2000–2010 гг. «Декадой борьбы с заболеваниями костей и суставов». Состояние костной ткани – показатель, отражающий качество общего развития ребенка, его функциональный статус, уровень общего здоровья. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости приводит к необратимым изменениям скелета, юношескому остеопорозу, сколиозу. Остеопороз в настоящее время рассматривается как одна из значимых проблем педиатрии, касающаяся детей обоих полов и любого возраста. Актуальность этой проблемы медицины обусловлена не только ростом заболеваемости остеопорозом, но и его социальными и экономическими последствиями. Целью данного исследования являлась оценка уровня костного обмена у детей Уральского Региона.

Ключевые слова: Костный обмен у детей, Костные маркеры, Минеральная плотность костной ткани

The study of markers of osteoporosis in children of the Ural region

Serebrennikov V. A., Doctor of Medical Sciences, Professor
 Abramova T. S., Head of the Biochemical Laboratory
 MBU Yekaterinburg consultative – diagnostic center (Yekaterinburg)

Worldwide there is a steady growth of the diseases caused by the disturbance of calcium and phosphorus metabolism. These diseases are mostly related to pathology of bone and muscular system. Relevance of the problem reflects the fact that The World Health Organisation has declared the period from 2000 to 2010 the Bone and Joint Decade. Bone health is the key indicator of child's growth, his functional status and overall health. Untimely diagnostics of disturbance of bone metabolism may lead to irreversible change of the skeleton configuration, juvenile osteoporosis, scoliosis. Osteoporosis is currently considered as one of significant problems in pediatric health. Relevance of this medical problem is caused not only by increasing number of cases of osteoporosis, but also it's social and economic consequences. An objective of this study was to measure the bone metabolism rate of children of the Ural Region in Russia.

Во всех странах мира происходит неуклонный рост заболеваний, обусловленных нарушением кальций-фосфорного обмена. В первую очередь это касается патологии костно-мышечной системы. Актуальность проблемы отражает тот факт, что ВОЗ объявила 2000–2010 гг. «Декадой борьбы с заболеваниями костей и суставов».

Истоки широкого распространения данной патологии лежат в детском возрасте. Низкая минеральная плотность костной ткани регистрируется у 29–59%, а замедление темпов созревания скелета – у 70% школьников. В структуре заболеваний костно-мышечной системы у детей и подростков нарушения осанки составляют 51,3%, плоскостопие – 34,2%, сколиоз – 11,2%, остеохондроз – 3,4%. Критическими этапами для формирования генетически запрограммированного пика костной массы являются первые три года жизни ребенка и период полового созревания.

Состояние костной ткани – показатель, отражающий качество общего развития ребенка, его функциональный статус, уровень общего здоровья. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости приводит к необратимым изменениям скелета, юношескому остеопорозу, сколиозу.

Остеопороз в настоящее время рассматривается как одна из значимых проблем педиатрии, касающаяся детей обоих полов и любого возраста. На сегодня в педиатри-

ческой практике многие медико-социальные проблемы остеопороза остаются неизученными. Полагают, на фоне интенсивных процессов роста может возникать диссоциация между темпами роста костей скелета и уровнем предобеспеченности кальцием, которая и приводит к развитию остеопороза. Сложность выявления остеопороза у детей и подростков в том, что процесс длительное время протекает латентно, на субклиническом уровне, и диагностируется, как правило, после переломов.

Актуальность этой проблемы медицины обусловлена не только ростом заболеваемости остеопорозом, но и его социальными и экономическими последствиями. Так, стоимость лечения остеопороза, без учета стоимости длительного ухода на дому, для американского здравоохранения 15 лет назад составляла 10 млрд долларов; в 2005 г. – около 19 млрд долларов, а к 2025 г. эта цифра, по прогнозам экспертов, увеличится до 25,3 млрд (данные National Osteoporosis Foundation). В Европе эти цифры еще больше: 31,7 млрд евро в 2000 г., а к 2050 г., учитывая ожидаемые изменения в демографии, увеличатся до 76,7 млрд евро. Таким образом, остеопороз, особенно в цивилизованных странах, приобрел характер «безмолвной эпидемии».

Цель исследования: Оценить уровень костного обмена у детей Уральского Региона на примере пациентов педиатрического отделения МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр».

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 150 детей в возрасте от 3 до 16 лет, находившихся на амбулаторном приеме в МБУ «Екатеринбургском консультативно-диагностическом центре», которые обращались по поводу заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Сбор анамнеза

Для оценки жалоб и данных анамнеза была разработана анкета, с помощью которой собирались следующие сведения: жалобы детей, характер питания, прием витаминно-минеральных комплексов, наличие физической нагрузки, место проживания, наличие переломов. По результатам анкетирования и данным анамнеза часть пациентов была исключена из исследования. Критериями исключения являлись:

- ✓ наличие хронических заболеваний, влияющих на состояние костной ткани (эндокринные, ревматические, заболевания органов пищеварения и почек);
- ✓ использование более 1 месяца лекарственных препаратов, влияющих на состояние костной ткани (гормоны, иммунодепрессанты, метаболиты витамина D, антиконвульсанты, антациды);
- ✓ наличие в анамнезе в течение 6 месяцев переломов костей.

С целью выявления закономерностей изменения костного обмена у детей нами было сформировано несколько подгрупп. Популяционное исследование проводилось среди условно здоровых детей. Определяющими в распределении были следующие признаки: пол, возраст, физическая нагрузка (таблица 1).

Таблица 1. Распределение детей по группам согласно пола, возраста и физической нагрузки

Признак		Общее кол-во	Абсолютное кол-во	%
пол	Ia мальчики	150	85	57
	Ib девочки		65	43
возраст	IIa 3–6 лет	150	25	17
	IIb 7–10 лет		45	30
	IIc 11–13 лет		47	31
	IId 14–16 лет		33	22
Физич. нагрузка	IIIa Спортсмены	50	25	50
	IIIb школьники		25	50

Лабораторные исследования

В ходе обследования каждого ребенка были получены образцы крови, в которой мы определяли костные маркеры – общий кальций, фосфор, магний, остеокальцин и β -CrossLaps.

Количественное определение общего кальция выполняли колориметрическим фотометрическим методом; неорганического фосфора – фотометрическим УФ тестом с молибдатом с образованием комплекса гетерополиоксид; магния – колориметрическим фотометрическим методом с образованием цветных комплексов в кислой среде. Исследования выполняли с помощью биохимического анализатора «Beckman Coulter AU 680».

Остеокальцин и β -CrossLaps определили с помощью иммунохимического анализатора «Cobas e411» с детектированием методом электрохемилюминисценции.

Оценка минеральной плотности костной ткани

Оценка минеральной плотности костной ткани (МПК) методом денситометрии проводилась только тем детям, у которых было выявлено нарушение костного ремоделирования по результатам исследования биохимических маркеров костной ткани (сниженный уровень остеокальцина и витамина D и повышенный уровень β -CrossLaps, при этом уровень кальция находился в пределах возрастных норм).

Методы статистического анализа

При определении параметров распределения количественных признаков использовали методы описательной статистики. Рассчитывались среднее арифметическое значение, стандартное отклонение и стандартная ошибка, а также медиану и процентилю. Сравнительный анализ проводился при нормальном распределении признака с использованием критерия Стьюдента; разница считалась достоверной если уровень значимости был 0,05 или ниже. При ненормальном распределении признака использовались непараметрические методы анализа данных: критерий Манна–Уитни, интерквартильные интервалы.

Результаты и обсуждения

В результате проведенного исследования были выявлены различия биохимических показателей обмена костной ткани у детей разных поло-возрастных групп. Данные представлены в Таблице 2.

В ходе работы была обнаружена разница содержания фосфора в сыворотке крови у мальчиков по сравнению с девочками, при этом все показатели находились в пределах референсных интервалов.

Уровень магния в крови выше у мальчиков по сравнению с девочками, уровень остеокальцина в крови у мальчиков также выше, чем у девочек, хотя оба показателя в обеих гендерных подгруппах была в пределах возрастной нормы.

Для подтверждения полученных данных был рассчитан критерий Манна–Уитни, так как полученный критерий – T для данных показателей оказался меньше табличного, то разница между выборками считается достоверной.

Таким образом, костный обмен более интенсивный у мальчиков по сравнению с девочками.

В ходе исследования было выявлено, что уровень кальция крови у обследованных детей в возрасте от 11–13 лет и от 14–16 лет находится в пределах возрастной нормы. Уровень магния ниже у детей в возрастном интервале 11–16 лет, по сравнению с детьми от 3 до 10 лет, у которых уровень магния находится в пределах возрастного интервала. Средний уровень витамина D в возрастных группах 11–13 и 14–16 лет ниже возрастной нормы (30 нг/мл). Уровень фосфора крови в группе детей 11–13 лет выше возрастной нормы, что объясняется подготовкой ко второму ростовому скачку, что согласуется с данными других авторов, о том, что максимальные значения этих

Таблица 2. Биохимические показатели костного обмена у детей разных поло-возрастных групп

Лабораторный показатель	Референсные значения		Мальчики		Девочки	
	3–10 лет	11–16 лет	3–10 лет	11–16 лет	3–10 лет	11–16 лет
Кальций общ., ммоль/л	2,2–2,4		2,2±0,04	2,21±0,03	2,4±0,08	2,3±0,02
Магний, ммоль/л	0,7–0,9		0,8±0,03*	0,83±0,04**	0,75±0,04*	0,78±0,04**
Фосфор крови, ммоль/л	0,7–1,6		0,78±0,03*	1,36±0,06**	0,84±0,05*	1,18±0,05**
Витамин D, нг/мл	30–100		36±2,2	25±1,5	35±2,3	24±1,2
β-CrossLaps, нг/л	146–818	326–1697 240–1734	209±9,3	1005±20,3	223±10,5	1200±24,8
Остеокальцин, нг/мл	2,8–41		26±3,48*	15±2,2**	23±0,8*	13±1,4**

* Различия достоверны (P≤0,05) между мальчиками и девочками 3–10 лет
 ** Различия достоверны (P≤0,05) между мальчиками и девочками 11–16 лет

Таблица 3. Биохимические показатели костного обмена у детей разных возрастных групп

Лабораторный показатель	3–6 лет			7–10 лет			11–13 лет			14–16 лет		
	Min	Max	Среднее*	Min	Max	Среднее*	Min	Max	Среднее*	Min	Max	Среднее*
Кальций общ., ммоль/л	2,0	2,4	2,2±0,08	1,85	2,5	2,2±0,076	1,8	2,45	2,25±0,05	1,95	2,3	2,21±0,07
Магний, ммоль/л	0,5	0,8	0,7±0,008	0,6	0,85	0,7±0,004	0,3	0,8	0,5±0,004	0,4	0,86	0,6±0,003
Фосфор крови, ммоль/л	0,7	1,5	1,3±0,9	0,75	1,6	1,4±0,8	0,65	1,9	1,75±0,8	0,59	2,01	1,6±0,3
Витамин D, нг/мл	28	39	32,3±2,9	25	32	30±3,4	25	28	26±2,9	23	31	25±3,5
β-CrossLaps, нг/л	152	370	240±25,9	180	270	205±23	237	1375	1150±98,3	457	1575	1205±105,3
Остеокальцин, нг/мл	25	39	31,2±4,3	15	32	20,4±3,2	2,2	25	15,3±2,5	2,2	28	17,5±3,3

* Среднее значение – M±m (ошибка средней)

показателей регистрируются также у здоровых детей за 9–12 месяцев до пика пубертатного скачка роста. Также, по данным анализа анкет, установлено, что 100% обследованных детей проживают в г. Екатеринбург, где подвержены проявлениям урбанизации, в частности 75% детей недостаточно времени уделяют прогулкам и, следовательно, имеют низкий уровень инсоляции, что в свою очередь приводит к снижению уровня витамина D в сыворотке крови, и, впоследствии, к подъему уровня фосфора в сыворотке крови.

Концентрация остеокальцина в крови детей 3–6 и 7–10 лет отмечалась в пределах возрастной нормы. У детей 11–13 и 14–16 лет, средние значения остеокальцина входили в возрастной интервал нормальных значений, но у 17 (36%) детей в возрастной группе 11–13 лет уровень остеокальцина составил 2,2 нг/мл и ниже (нормальные значения: 2,8–41 нг/мл), а в группе детей 14–16 лет уровень остеокальцина ниже возрастной нормы наблюдался у 10 (30%) человек. В этих же возрастных группах – 11–13 лет и 14–16 лет – уровень β-CrossLaps был выше референсных значений, что говорит об усиленной резорбции костной ткани у детей данного возраста.

Таким образом, у детей 10–16 лет наблюдался сниженный уровень витамина D (у 27% обследованных детей), магния (у 11% обследованных детей) и остеокальцина (у 18% обследованных детей); и повышенный уровень β-CrossLaps (у 20% обследованных детей) и фосфора (у 6% обследованных детей), что говорит о нарушении метаболизма костной ткани. Согласно анкетным данным все дети употребляли газированные напитки чаще, чем три раза в неделю, что могло способствовать выявленным метаболическим сдвигам.

Биохимические показатели костного обмена в зависимости от уровня физического нагрузки

С целью объективизации полученных данных были сформированы две группы сравнения различающиеся по уровню физической нагрузки, но одинаковые по полу-возрастному составу – по 18 девочек и 7 мальчиков в возрасте 11–16 лет: группа IIIa – дети, посещающие спортивные секции и IIIв – дети, не имеющие дополнительной физической нагрузки вне школы.

На основании полученных данных мы установили, что уровень общего кальция крови достоверно выше в группе детей, не имевших постоянной физической нагрузки высокой интенсивности в отличие от детей регулярно занимающихся спортом – 2,22±0,02 и 2,38±0,012 ммоль/л соответственно.

Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови у спортсменов был существенно ниже, чем у детей не занимающихся спортом – 1,18±0,06 и 1,3±0,05 ммоль/л соответственно, а уровень β-CrossLaps у спортсменов был несколько выше, чем у детей не занимающихся спортом 1305±102,5 и 1150±95,3 нг/л соответственно. Однако, выявленные различия не были статистически значимыми.

Такая направленность минерального обмена может свидетельствовать о более высокой скорости минерализации костной ткани в группе детей-спортсменов.

Оценка минеральной плотности костной ткани у детей 11–16 лет

В группу обследованных, которым проводилась денситометрия, вошли дети с выявленными нарушениями костного ремоделирования (сниженный уровень

Таблица 4. Биохимические показатели костного обмена в зависимости от уровня физического нагружения

Лабораторный показатель	норма	III a M±m	III b M±m	P≤0,05
Кальций общ., ммоль/л	2,2–2,4	2,22±0,012	2,38±0,02	*
Магний, ммоль/л	0,7–0,9	0,65±0,004	0,75±0,003	
Фосфор крови, ммоль/л	0,7–1,6	1,18±0,06	1,3±0,05	*
Витамин D, нг/мл	30–100	29,5±2,9	30±2,95	
β-CrossLaps, нг/л	144–1202	1305±102,5	1150±95,3	*
Остеокальцин, нг/мл	2,8–41	15,3±2,5	17,3±2,5	

M — среднее значение; m — ошибка средней.

остеокальцина и витамина D, повышенный уровень β-CrossLaps, при уровне кальция в пределах возрастных норм), всего 58 человек, среди которых было 34 мальчика (59 %) и 24 (41%) девочки в возрасте 11–16 лет.

В соответствии с рекомендациями международной ассоциации по клинической денситометрии (ISCD) минеральная плотность костной ткани (Z-score более -2SD) в группе обследованных детей в среднем составляла 0,93±0,014 г/см², что соответствует возрастной норме. Вместе с тем, нормальные показатели МПК были отмечены лишь у 23 (40%) обследованных детей.

Установлено, что уровень минеральной плотности кости достоверно (по критерию Манна-Уитни) выше у девочек по сравнению с мальчиками. При сравнении величины МПК у детей разного возраста отмечен достоверно более высокий показатель в старших группах в сравнении с младшими: у девочек 11–13 лет – 0,922 г/см², 14–16 лет – 1,03 г/см² (+12%); у мальчиков 11–13 лет – 0,85 г/см², 14–16 лет – 0,88 г/см² (+3%).

В результате разделения детей на группы по физической нагрузке установлено, что МПК выше у детей, посещающих спортивные секции, по сравнению с детьми не получающих дополнительной физической нагрузки.

Проведенное исследование показало, что у 35 (60%) человек из числа детей с нарушениями костного ремоделирования наблюдалось снижение минеральной плотности костной ткани. Это показывает важность исследования биохимических маркеров костного ме-

Таблица 5. Показатели минеральной плотности кости по данным денситометрии

Признак	МПК (г/см ²)		
	n	M±m	
Все дети	58	0,93±0,014	
Пол	Мальчики	34	0,97±0,02
	девочки	24	0,85±0,02
Возраст	11–13 лет	28	0,88±0,014
	13–16 лет	30	0,98±0,031
Физическая нагрузка	Занимающиеся спортом	27	0,96±0,013
	Не занимающиеся спортом	31	0,89±0,022

таболизма для ранней диагностики заболеваний со сниженной минеральной плотностью костной ткани.

Стабильный уровень биохимических маркеров костного ремоделирования и отсутствие значимого прироста величин МПК в возрасте 3–16 лет у мальчиков в сравнении с девочками свидетельствуют о более позднем завершении у них ростового скачка, что является отражением физиологической регуляции роста в данном возрастном периоде.

Полученные в ходе работы данные позволили сделать следующие выводы:

1. У детей города Екатеринбурга в возрастных группах 11–13 и 14–16 лет снижен уровень витамина D, что, вероятно, связано с отсутствием приема поливитаминов и ограниченным нахождением на солнце.

2. У детей в возрасте 11–13 и 14–16 лет наблюдаются нарушения метаболизма костной ткани: преобладает резорбция над синтезом. Данным негативным явлениям способствует рацион питания, включающий частое употребление газированных напитков, содержащих вещества, способствующие выведению кальция из организма.

3. У 60% детей с биохимическими маркерами нарушения костного метаболизма наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (по данным денситометрии).

4. У детей, занимающихся спортом, повышена скорость минерализации костной ткани. Данной группе необходим правильный режим питания и прием поливитаминов для нормального костного обмена.

Литература

1. Риггз Б. Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. СПб., 2000. 560 с.
2. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М., 2003. 524 с.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 27. С. 1554–1556.
4. Васильева Т.Г., Кочеткова Е.А. Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста Вестник ДВО РАН. 2006. № 2
5. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоретических переломов // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 7. С. 476–478.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Профилактика рахита у детей // Лечащий врач. 2003. № 1. С. 56–58.
7. Беневоленской Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, под редакцией - М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2005. – 171 с
8. Корнилов Н. В., Михайлов С. А., Малинин В. Л. Определение минеральной плотности костной ткани подростков и юношей СПб. с целью ранней профилактики остеопороза // Там же. 2004. № 1. С. 36–45.
9. Тыртова Д. А., Эрман М. В., Тыртова Л. В., Ивашикина Т. М.. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: Состояние проблемы. Сообщение 1. // Вестник Санкт-Петербургского университета Сер. 11. 2009. Вып. 2
10. Коденцова В. М., Каганов Б. С., Светикова А. А. Проблема остеопороза и остеопении в детском возрасте // Вопр. детской диетол. 2008. Т. 6. № 2. С. 18–26.
11. Коровина Н. А, Т.М. Творогова, Л.П. и соавт. Остеопороз у детей. – Пособие для врачей. – Москва. – 2005 г.
12. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 4. С. 2–7.
13. Родионова С. С., Колондаев А. Ф., Меркулов В. Н. Идиопатическая форма ювенильного остеопороза: клиника, диагностика, профилактика, лечение: Пособие для врачей. М., 2002. 40 с.
14. Малинин В. Л., Михайлов С. А. Медикаментозная коррекция остеопении у лиц, не достигших зрелого возраста // Травмат. и ортопед. России. 2006. № 2. С. 193.