

Остеопенический синдром при муковисцидозе у детей

Т.В. Симанова, А.М. Ожегов

Osteopenic syndrome in children with cystic fibrosis

T.V. Simanova, A.M. Ozhegov

Ижевская государственная медицинская академия

Остеопенический синдром является наиболее поздно диагностируемым осложнением муковисцидоза. По данным комплексного клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследования 40 детей и подростков с муковисцидозом, установлены частота остеопенического синдрома (62,5%) и полиэтиологический характер его развития. У каждого третьего пациента выявлены дефицит 25-гидроксихолекальциферола и гипокальциемия. Для больных муковисцидозом характерно угнетение процессов костного ремоделирования. Наиболее выраженные нарушения минерального и костного метаболизма развиваются у пациентов с мутацией *delF508*. Авторами разработана программа ранней диагностики и терапии остеопении в зависимости от группы риска.

Ключевые слова: муковисцидоз, остеопенический синдром, минеральный и костный метаболизм.

The osteopenic syndrome is the latest diagnosed complication of cystic fibrosis. According to the clinicoanamnestic and laboratory and instrumental studies of 40 children and adolescents with cystic fibrosis, the authors have ascertained the rate of the osteopenic syndrome (62,5%) and the multi-etiological pattern of its development. Every three patients have been found to have 25-hydroxycholecalciferol deficiency and hypocalcemia. Suppressed bone remodeling processes are characteristic of patients with cystic fibrosis. The most significant mineral and bone metabolic disturbances develop in patients with *delF508* mutation. The authors have a program for the early diagnosis and treatment of osteopenia depending on the risk group.

Key words: cystic fibrosis, osteopenic syndrome, mineral and bone metabolism.

Муковисцидоз — частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и полиорганными проявлениями. Для муковисцидоза характерно наличие осложнений, частота и тяжесть которых увеличивается с возрастом. Одним из частых и несвоевременно диагностируемых осложнений является остеопороз [1, 2].

Больные муковисцидозом дети и подростки имеют много факторов риска развития остеопении, среди которых следует назвать мальабсорбцию кальция и жирорастворимых витаминов, тяжелый нагноительный бронхолегочный процесс, вынужденную гиподинамию, прогрессирование заболевания в течение всего периода роста [3, 4]. Малосимптомное течение остеопенического синдрома при муковисцидозе, отсутствие настороженности педиатров в отношении необходимости диагностики, профилактики и терапии ранних нарушений минерализации костной ткани делают данную проблему особо актуальной.

Цель настоящего исследования — оптимизация ранней диагностики и терапии остеопении у детей и подростков с муковисцидозом на основании изучения частоты, факторов риска и особен-

ностей проявления остеопенического синдрома, характера нарушений минерального и костного метаболизма.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 40 пациентов (22 — мужского пола и 18 — женского пола) в возрасте 5—17 лет, находившихся в Республиканском центре муковисцидоза Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. Диагноз муковисцидоза верифицирован в соответствии с международными диагностическими критериями, включая молекулярно-генетические исследования на 31 мутацию в гене *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Больные были разделены на группы в зависимости от клинической формы заболевания и его генетической характеристики. Смешанная форма была установлена у 25 больных, преимущественно легочная или кишечная — у 15. У 5 пациентов были выявлены мутации *delF508/delF508*; у 7 пациентов — *delF508* в компаундном положении с неизвестной мутацией (*delF508/unknown*); у 28 пациентов — 2 мутации, отличные от *delF508* (*non delF508*). В составе базисной терапии больные получали микросферические панкреатины, жирорастворимые витамины, препараты кальция.

Всем пациентам проводили углубленное клинико-лабораторное и инструментальное исследова-

© Т.В. Симанова, А.М. Ожегов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 1:63–68

Адрес для корреспонденции: 426009 Ижевск, ул. Ленина, д. 79

дования. Тяжесть состояния детей оценивалась по модифицированной шкале Швахмана—Брасфильда. Измеряли антропометрические параметры: длину и массу тела, вычисляли массо-ростовой индекс и индекс массы тела у больных старше 12 лет. Стадию полового развития определяли по Таннеру. Гигиеническая оценка пятидневного рациона питания с анализом обеспеченности суточного рациона кальцием проведена с помощью справочных таблиц химического состава пищевых продуктов.

Программа специального исследования включала определение общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы в крови, экскреции кальция с мочой по общепринятым методикам. Концентрация кальцийрегулирующих гормонов (паратгормона и кальцитонина), базального уровня 25-гидроксиколекальциферола (25-ОН- D_3) в сыворотке крови исследовалась методом иммуноферментного анализа. Состояние костной резорбции оценивали по уровню в крови продуктов деградации коллагена I типа — С-концевых телопептидов, состояние остеобластического — по содержанию остеокальцина, также определяемых методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов.

Денситометрическое измерение минеральной плотности костей предплечья выполнено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («Osteometer DTX-200», Дания—США). Уровень минерализации скелета оценивался по минеральной костной плотности (в г/см²) и показателю Z-score, который характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). В соответствии с критериями ВОЗ нормальная минеральная плотность костной ткани диагностирована при Z-score до -1 SD, остеопения — при уровне показателей от -1 SD до -2,5 SD, остеопороз — при Z-score -2,5 SD и ниже [5].

Исследование маркеров костного метаболизма и кальций-регулирующих гормонов проведено у 40 больных, костная денситометрия — у 32 пациентов старше 9 лет. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (U-критерий Вилкоксона—Манна—Уитни, χ^2 -критерий согласия Пирсона) статистики, для изучения степени взаимосвязи изучаемых параметров рассчитаны коэффициенты парной корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска остеопении (низкие показатели физического развития, тяжелый воспалительный процесс в легких, мальабсорбция, недостаточное поступление пищевого кальция и витамина D_3 , хронический гепатит и цирроз печени, вынужденная гиподинамия, задержка полового развития) выявлены у большинства (73,2%) пациентов с муковисцидозом. Число одновременно действующих факторов риска было больше у детей с мутацией delF508, особенно у гомозигот ($p < 0,01$). Установлена обратная корреляция между оценкой тяжести муковисцидоза по Швахману—Брасфильду и числом факторов риска остеопении ($r = -0,518$; $p < 0,01$).

Клинические симптомы, позволяющие предположить наличие остеопении (чувство усталости в спине после статической нагрузки, боли в позвоночнике, прогрессирующее нарушение осанки в виде сутулости), отмечались лишь у 58,9% пациентов. При этом данные жалобы чаще предъявляли больные со смешанными (70%), нежели легочными формами (31,25%, $p < 0,02$).

Минеральная плотность костной ткани у детей и подростков с муковисцидозом была существенно ниже, чем у практически здоровых детей аналогичного возраста ($0,368 \pm 0,018$ и $0,515 \pm 0,02$ г/см² соответственно; $p < 0,001$). Нормальную костную массу имели 37,5% пациентов ($n = 12$), у всех них была выявлена мутация non delF508, нетяжелое течение заболевания, нормальное физическое и половое развитие, малое количество факторов риска остеопении. Однако даже при Z-score в пределах до -1,0 SD минеральная плотность костной ткани была у них значительно ниже, чем у здоровых детей ($0,405 \pm 0,031$ и $0,515 \pm 0,02$ г/см² соответственно; $p < 0,02$).

Снижение минеральной плотности костей по Z-критерию выявлено у 62,5% детей и подростков с муковисцидозом. У них чаще развивалась остеопения (46,9%), реже остеопороз (15,6%), который диагностирован только в группе пациентов старше 12 лет ($n = 5$), преимущественно у юношей ($n = 4$) с тяжелыми смешанными формами болезни, гомозиготностью по мутации delF508, отставанием в физическом развитии (рост в диапазоне 10—25-го перцентиля, масса менее 5-го перцентиля), низким индексом массы тела ($16,8 \pm 1,1$ кг/м²). Минеральная костная плотность при остеопорозе составила $0,321 \pm 0,014$ г/см².

Наиболее убедительными в плане прогноза дефицита минеральной плотности костей при муковисцидозе являются низкие показатели физического развития (положительные корреляции с массо-ростовым индексом и индексом массы тела, $r = +0,648$, $r = +0,553$ соответственно; $p < 0,01$), гено-

тип delF508 ($r=-0,356$; $p<0,05$), смешанная форма ($r=-0,351$; $p<0,05$) и тяжесть болезни ($r=-0,556$; $p<0,01$).

При нормальной минеральной плотности костной ткани массо-ростовые соотношения оказались выше (индекс массы тела $21,8\pm1,06$ кг/м², массо-ростовой индекс $98,6\pm4,92\%$), чем при остеопении ($18,6\pm0,76$ кг/м² и $80,3\pm5,61\%$ соответственно; $p<0,05$). У всех обследованных с мутацией delF508 развились остеопения и остеопороз, а среднее значение минеральной плотности костей оказалось значительно ниже, чем при мутации non delF508 ($0,319\pm0,007$ и $0,382\pm0,02$ г/см²; $p<0,001$), ниже были и показатели Z-score ($-2,75\pm0,138$ и $-0,73\pm0,21$; $p<0,001$). При смешанных формах, в сравнении с легочными и кишечными, минеральная плотность костной ткани была меньше ($0,342\pm0,013$ и $0,397\pm0,025$ г/см²; $p<0,01$; Z-score $-1,933\pm0,171$ и $-0,826\pm0,284$ соответственно; $p<0,01$).

У больных муковисцидозом сохраняются основные закономерности, характерные для процессов минерализации костной ткани у детей, — повышение показателей минеральной плотности костной ткани с увеличением возраста ($r=+0,694$, $p<0,01$) и физических параметров — массы тела ($r=+0,668$; $p<0,05$), длины тела ($r=+0,671$; $p<0,05$).

Снижение минеральной плотности костной ткани у больных усугубляется недостаточностью питания. Дефицит поступления пищевого кальция выявлен у 37% пациентов. Установлена обратная зависимость между степенью дефицита костной массы и суточным потреблением кальция ($r=-0,563$; $p<0,01$).

Изучение показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей и подростков с муковисцидозом выявило определенные закономерности, а именно гипокальцемию ($2,15\pm0,019$ ммоль/л и ниже) у 36% больных, снижение уровня ионизированного кальция ($1,1\pm0,02$ ммоль/л) у 30,7%, существенное повышение экскреции кальция с мочой ($0,050\pm0,006$ ммоль/кг в сутки, $p<0,02$). Повышенное выделение кальция с мочой наряду с недостаточным его поступлением в организм приводит к отрицательному кальциевому балансу, что негативно сказывается на минерализации костной ткани, особенно в период интенсивного роста ребенка.

Минеральный обмен кости при муковисцидозе протекает на фоне нормальной базальной секреции кальцитонина и паратгормона, что чрезвычайно важно для поддержания целостности кости в период интенсивного роста. У части пациентов при длительном течении заболевания развивается вторичный гиперпаратиреоз, который принимает участие в формировании остеопении. Повышение уровня паратгормона до $27,1\pm2,29$ пг/мл выявлено

у 22,5% больных с остеопенией, независимо от тяжести муковисцидоза и генотипа.

Характерным проявлением мальабсорбции при муковисцидозе является вторичный дефицит витамина D₃ и его главного метаболита 25-ОН-D₃. Снижение сывороточной концентрации 25-ОН-D₃ встречалось у каждого третьего пациента при достаточной заместительной терапии, преимущественно у гомозигот по мутации delF508, что объясняется наиболее тяжелой мальабсорбцией жиров и протеинов. Умеренная недостаточность 25-ОН-D₃ ($25,78\pm9,4$ нмоль/л) диагностирована у 15% пациентов, значительный дефицит витамина D₃ ($14,9\pm1,2$ нмоль/л) — у 17,6% детей и подростков с тяжелыми смешанными формами заболевания и остеопорозом. Вторичный эндогенный дефицит 25-ОН-D₃ негативно влияет на абсорбцию кальция в кишечнике, способствует развитию гиперкальциемии и гипокальциемии, нарушению минерализации костного матрикса и снижению процессов костеобразования, угнетая одновременно формирование и резорбцию кости.

Установлено, что остеопенический синдром у пациентов с муковисцидозом характеризуется низким костным обменом, о чем свидетельствует угнетение процессов костного ремоделирования. При этом снижение уровня продуктов деградации костного коллагена (С-концевых телопептидов) выражено значительнее, чем остеокальцина, свидетельствуя о большем подавлении резорбции, что отчасти компенсирует низкое костеобразование в период интенсивного роста скелета. Это предположение подтверждается данными о более низких темпах костной резорбции у подростков старше 12 лет в сравнении с младшими детьми (табл. 1). Более тяжелое течение болезни при наличии мутации delF508 сопровождается снижением процессов костного ремоделирования. Уровень остеокальцина и С-концевых телопептидов достоверно ниже при генотипе delF508 в группе пациентов старше 12 лет, что свидетельствует о еще более выраженном снижении темпов костного метаболизма при нарастании тяжести болезни с возрастом.

У пациентов, имеющих сниженную минеральную плотность костной ткани, в сравнении с детьми без остеопении, отмечалось более тяжелое течение муковисцидоза ($61,57\pm3,54$ и $71,32\pm3,02$ балла по Швахману—Брасфильду соответственно; $p<0,05$) и достоверно более низкий уровень ионизированного кальция сыворотки ($1,136\pm0,017$ и $1,268\pm0,0126$ ммоль/л; $p<0,001$), 25-ОН-D₃ ($37,227\pm3,91$ и $63,325\pm6,913$ нмоль/л; $p<0,01$), С-концевых телопептидов ($4,888\pm0,828$ и $7,469\pm1,052$ нг/мл; $p<0,05$) и более высокие значения общей щелочной фосфатазы ($629,27\pm54,91$ и $419,71\pm44,616$ МЕ/л; $p<0,01$).

Пациенты с мутацией delF508, в сравнении с мутацией non delF508 имели более тяжелое состояние

Таблица 1. Показатели метаболизма костной ткани у детей и подростков с муковисцидозом в зависимости от генотипа ($M \pm m$)

Показатель	Всего пациентов ($n=40$)	Пациенты с мутациями		p
		I. delF508 ($n=12$)	II. non delF508 ($n=28$)	
Остеокальцин, нг/мл	$52,73 \pm 7,078^\#$	$34,83 \pm 4,34^\#$	$61,681 \pm 9,37^\#$	$p_{I-II} \geq 0,05$
	$43,82 \pm 6,450^\#$	$13,91 \pm 3,85^\#$	$49,513 \pm 7,02^\#$	$p_{I-II} < 0,001$
		$U_2 = -2,5$		
	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	
С-концевые телопептиды, нмоль/л	$8,244 \pm 1,152^{**}$	$7,895 \pm 1,246^*$	$8,407 \pm 1,269^*$	$p_{I-II} \geq 0,05$
	$5,307 \pm 0,866^\#$	$2,254 \pm 0,897^\#$	$5,888 \pm 0,951^\#$	$p_{I-II} < 0,02$
		$U_2 = -0,5$		
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	

Примечание. Над чертой указаны значения у детей моложе 12 лет, под чертой — старше 12 лет. Достоверность различий с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,001$; p — достоверность различий между группами больных.

($49,8 \pm 4,74$ и $71,61 \pm 3,05$ балла по Швахману—Брасфильду; $p < 0,01$), более низкие значения минеральной плотности костей ($0,315 \pm 0,012$ и $0,384 \pm 0,015$ г/см²; $p < 0,01$), показатели Z-score ($-2,62 \pm 0,38$ и $-1,615 \pm 0,13$; $p < 0,001$), низкий уровень ионизированного кальция сыворотки ($1,098 \pm 0,029$ и $1,207 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,01$), повышенную экскрецию неорганического фосфора с мочой ($0,528 \pm 0,071$ и $0,276 \pm 0,013$ ммоль/кг в сутки; $p < 0,01$), повышенный уровень общей щелочной фосфатазы ($685,44 \pm 80,83$ и $447,08 \pm 30,73$ МЕ/л; $p < 0,05$), более низкий уровень 25-ОН- D_3 ($41,85 \pm 6,15$ и $63,325 \pm 6,913$ нмоль/л; $p < 0,05$), остеокальцина ($23,18 \pm 3,41$ и $53,44 \pm 5,204$ нг/мл; $p < 0,001$) и С-концевых телопептидов ($3,781 \pm 0,758$ и $6,702 \pm 0,776$ нг/мл; $p < 0,05$). Секретция кальцийрегулирующих гормонов не имела достоверных различий в группах пациентов с различными генотипами и минеральной плотностью костной ткани.

Для оценки степени риска развития остеопении у больных муковисцидозом мы использовали параметры, достоверно коррелирующие с показателем минеральной плотности костной ткани: возраст старше 12 лет, наличие мутации delF508, смешанная форма и тяжесть болезни, задержка физического и полового развития, «остеопенические» жалобы, гипокальциемия, гиперкальциурия, стеаторея, снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁ менее 70%), а также наличие *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* в бронхиальном секрете, лечение стероидами. Прогнозирование риска остеопении должно проводиться всем пациентам с муковисцидозом. Программа диагностики остеопении у детей и подростков включает оценку наиболее значимых клинико-лабораторных параметров, на основании которых формируются группы стандартного, среднего и высокого риска. Общие профилактические

мероприятия включают оптимизацию терапии заболевания, сбалансированную диету, контроль показателей физического и полового развития, регулярные физические упражнения, прием препаратов кальция и витамина D_3 . В группах риска определены показания к проведению костной денситометрии и терапевтическая тактика коррекции выявленной остеопении (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, остеопения регистрируется у 62,5% детей и подростков с муковисцидозом, частота развития остеопороза составляет 15,6%. Снижение минеральной плотности костной ткани наиболее характерно для пациентов с низкими показателями физического развития, больных смешанной формой заболевания, имеющих генную мутацию delF508. Остеопенический синдром при муковисцидозе имеет полиэтиологический характер, развивается на фоне непрерывной базисной терапии.

Изменения фосфорно-кальциевого обмена при муковисцидозе характеризуются гипокальциемией со снижением уровня общего (36%) и ионизированного (30,7%) кальция в сыворотке крови, повышением почечной экскреции кальция. Дефицит поступления пищевого кальция выявлен у 37% детей. Вторичный гиперпаратиреоз диагностирован у 22,5% пациентов. Базальная секретция кальцитонина при муковисцидозе не отличается от показателей у здоровых лиц.

Снижение уровня 25-ОН- D_3 в крови установлено у 32,5% пациентов на фоне заместительной ферментативной терапии и приема холекальциферола. Вторичный эндогенный дефицит 25-ОН- D_3 наиболее выражен в случае наличия му-

Таблица 2. Программа диагностики и лечения остеопении у детей и подростков с муковисцидозом

Оценка клинических и лабораторных симптомов
1. Возраст старше 12 лет 2. Степень тяжести муковисцидоза (по шкале Швахмана—Брасфильда) 3. Наличие мутации delF508 в генотипе 4. Наличие дефицита роста (SDS менее $-2,0$ SD) 5. Наличие дефицита массы тела (массо-ростовой индекс менее 90%, индекс массы тела менее 18,5 кг/м²) 6. Наличие хронической колонизации респираторного тракта <i>Ps. aeruginosa</i> 7. Степень нарушения функции внешнего дыхания (ОФВ₁ менее 70%) 8. Недостаточная компенсация мальабсорбции 9. Наличие осложнений муковисцидоза (эмфизема, хроническое легочное сердце, цирроз печени, сахарный диабет) 10. Задержка полового развития 11. Наличие жалоб, характерных для остеопенического синдрома (оссалгии, чувство усталости в спине при статической нагрузке, переломы) 12. Низкое употребление пищевого кальция 13. Низкий уровень общего и/или ионизированного кальция крови, гиперкальциурия 14. Лечение стероидами
Разделение на группы риска
Группа стандартного риска
Оценка по Швахману—Брасфильду ≥ 71 балла, генотип non delF508, отсутствие колонизации респираторного тракта <i>Ps. aeruginosa</i> , нормальные показатели физического и полового развития, достаточная компенсация мальабсорбции, нет осложнений муковисцидоза, ОФВ ₁ $> 70\%$, отсутствие остеопенических жалоб, достаточное употребление пищевого кальция, общий кальций крови $> 2,25$ ммоль/л, ионизированный кальций крови $> 2,1$ ммоль/л
Группа среднего риска
Оценка по Швахману—Брасфильду 56—70 баллов, генотип delF508, колонизация респираторного тракта <i>Ps. aeruginosa</i> , нормальные показатели физического и полового развития, достаточная компенсация мальабсорбции, нетяжелые осложнения муковисцидоза, ОФВ ₁ $> 70\%$, отсутствие остеопенических жалоб, достаточное употребление пищевого кальция, общий кальций крови $> 2,25$ ммоль/л, ионизированный кальций крови $> 2,1$ ммоль/л
Группа высокого риска
Оценка по Швахману—Брасфильду ≤ 55 баллов, генотип delF508, колонизация респираторного тракта <i>Ps. aeruginosa</i> , низкие показатели физического и полового развития, наличие осложнений, недостаточная компенсация мальабсорбции, ОФВ ₁ $< 70\%$, наличие остеопенических жалоб, недостаточное употребление пищевого кальция, общий кальций крови $< 2,25$ ммоль/л, ионизированный кальций крови $< 2,1$ ммоль/л
Выбор тактики лечения
Общие мероприятия: 1. Оптимизация терапии муковисцидоза 2. Сбалансированная диета, обогащенная белками, кальцием, витаминами D₃ и К 3. Контроль показателей физического и полового развития 4. Регулярные физические упражнения 5. Первичная профилактика остеопороза — препараты кальция, витамина D₃
Группа стандартного риска:
— Проводятся общие мероприятия
Группа среднего риска:
— Проводятся общие мероприятия — Лечебные дозы витамина D₃ в случае мальабсорбции — Профилактические дозы витамина К — Коррекция сопутствующих заболеваний и осложнений муковисцидоза — Костная денситометрия каждые 2 года Если: 1) снижение минеральной плотности костной ткани (по Z-критерию) отсутствует — динамическое наблюдение; 2) снижение минеральной плотности костной ткани превышает 1,0 SD и быстро прогрессирует — проводятся мероприятия для группы высокого риска

Таблица 2. (окончание)

Группа высокого риска:

- Проводятся мероприятия для группы среднего риска
- Костная денситометрия ежегодно

Если:

- 1) снижение минеральной плотности костной ткани (по Z-критерию) отсутствует — терапия комбинированными препаратами кальция и витамина D₃, профилактические дозы витамина К, динамическое наблюдение;
- 2) снижение минеральной плотности костной ткани превышает 1,0 SD или быстро прогрессирует в течение года (более чем на 5%) — рассмотреть вопрос о назначении препаратов, стимулирующих остеосинтез, в сочетании с препаратами кальция, а также в комбинации с витаминами D₃ и К;
- 3) снижение минеральной плотности костной ткани превышает 2,5 SD — определение остеокальцина и С-концевых телопептидов, назначение препаратов, стимулирующих остеосинтез, в сочетании с препаратами кальция, а также в комбинации с витаминами D₃ и К в лечебных дозах

тации delF508 в гомозиготном положении и при тяжелых смешанных формах заболевания.

Метаболизм костной ткани у детей и подростков с муковисцидозом характеризуется угнетением как процессов костеобразования, так и костной резорбции, о чем свидетельствуют значительно сниженный уровень остеокальцина и С-концевых телопептидов. У пациентов старше 12 лет еще более замедляются темпы костной резорбции, компенсируя низкое костеобразование в период интенсивного роста скелета. Для детей с мутацией delF508 характерно более выраженное замедление костного обмена, особенно при достижении пу-

бертата, что связано с нарастанием тяжести болезни с возрастом.

Предложенный нами алгоритм ранней диагностики и дифференцированного выбора терапевтической тактики в зависимости от группы риска позволит практически врачам улучшить качество жизни больных муковисцидозом. Важным направлением дальнейших исследований мы считаем коррекцию остеопенического синдрома при муковисцидозе комбинированными препаратами кальция и витамина D₃, лечение остеопороза у пациентов подросткового возраста с использованием кальцитонинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Современные проблемы муковисцидоза. Гастроэнтерология. Ст-Петербург 2002; 4: 11—15.
2. Sermet-Gaudelus I., Souberbielle J.C., Ruiz J.C. et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Res Care Med* 2007; 175: 951—957.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи. *Рос педиат журн* 2004; 1: 4—10.
4. Coppenhaver D., Kneppers F., Schidlow D. et al. Serum concentration of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1981; 57: 399—403.
5. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Клиническая оценка денситометрических показателей костной массы у детей. Физиология роста и развития детей и подростков. Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М 2006; 2: 241—272.

Поступила 09.08.08