

ПЕДИАТРИЯ

УДК 616.7:616-053.2:616-08

*Д. А. Тыртова¹, М. В. Эрман¹, Л. В. Тыртова², Т. М. Ивашикина³***ОСТЕОПОРОЗ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ:
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. СООБЩЕНИЕ 1**¹Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия³Санкт-Петербургский консультативно-диагностический центр для детей**Эпидемиология остеопороза у детей и подростков**

Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста; нарушением микро-архитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов. По распространенности ОП занимает четвертое место после сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и онкологических заболеваний [1].

Прогрессивно растет число остеопоротических переломов в мире. Так, в США в 1990 г. произошло около 1,7 млн переломов, в 2005 г. — 2 млн, а к 2025 г. число переломов возрастет до 3 млн [1]. В Европе в 2000 г. количество остеопоротических переломов составило 3,79 млн [2]. Распространенность ОП увеличивается с возрастом и составляет 8 % у женщин в возрастной группе от 50 до 59 лет, 30 % у женщин от 60 до 69 лет и достигает до 82 % у женщин 80 лет и старше [3].

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 [3]. Таким образом, остеопороз, особенно в цивилизованных странах, приобрел характер «безмолвной эпидемии» [4, 5].

До 2000 г. ОП считался болезнью пожилых, однако после принятия консенсуса Национального института здоровья США (март 2000) можно считать, что это заболевание встречается во всех возрастных группах, имеет значительные физические, медико-социальные и финансовые последствия. Прогрессивное увеличение числа больных ОП в настоящее время обусловлено не только «старением» населения, но и «омоложением» заболевания,

© Д. А. Тыртова, М. В. Эрман, Л. В. Тыртова, Т. М. Ивашикина, 2009

появлением современных методов диагностики, изменением представления о патогенезе ОП. До недавнего времени развитие ОП связывали с потерей костной массы, поэтому и рассматривали ОП как болезнь исключительно пожилых людей, хотя уже 25 лет назад С. Е. Dent отметил, что старческий ОП представляет собой «педиатрическое» заболевание [6]. Ведь именно в детском и подростковом возрасте накапливается около 90 % генетически детерминированной костной массы, обеспечивающей прочность и устойчивость скелета к воздействию различных неблагоприятных факторов на протяжении всей последующей жизни [7, 8].

В России одна из первых попыток установить распространенность ОП у подростков имела место в Петербурге. Однако изначально использовались распространенные ранее рентгенологические критерии, на основании которых частота клинически значимой остеопении у подростков и у лиц молодого возраста составила 10,83–13,95 % [9]. С началом использования метода рентгеновской денситометрии появились данные о более высокой встречаемости дефицита массы костной ткани у детей школьного возраста — до 30 % [10]. Отмечено увеличение числа подростков со снижением возрастных темпов накопления минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в России и на Украине [11], причем снижение МПКТ на 11–32 % имеют до 57 % подростков в возрасте 14–16 лет, тогда как после 16 лет остеопения встречается реже — в 39–41 % случаев. Аналогичная тенденция отмечена и в частоте остеопороза у подростков Санкт-Петербурга: у 14–15-летних — 10–11 %, вдвое реже в возрасте 17–18 лет — 5–6 % [12]. Выраженная остеопения у петербуржцев мужского пола в возрасте 15–20 лет встречается у 8,3 % обследованных [13]. В недавнем исследовании МПКТ здоровых москвичей 6–16 лет остеопения определялась у 27,1 % мальчиков и 28,6 % девочек [14]. Другие авторы определяли частоту ювенильного остеопороза методом гистоморфометрии кости, по результатам которой ювенильный остеопороз достоверно был выявлен у 13 из 123 обследованных детей (10,5 %). Нужно отметить, что полученные данные полностью совпадали с результатами денситометрии [15].

Поскольку главным клиническим проявлением ОП являются переломы, важной представляется информация о состоянии МПКТ у детей и подростков с переломами. По данным тех же московских исследователей частота остеопении у детей и подростков с переломами трубчатых костей верхних и нижних конечностей составила 45 % у девочек и 41 % у мальчиков, а частота остеопороза — 6 и 7 % соответственно [14].

Изучение проблемы остеопороза неразрывно связано с ростом заболеваемости костно-мышечной системы. Так, в Санкт-Петербурге за 10 лет (1991–2001 гг.) возросла обращаемость детей 0–14 лет по поводу болезней костно-мышечной системы в 2,5–3 раза, а доля болезней костно-мышечной системы в общей структуре заболеваемости детей увеличилась в 3 раза — с 0,7 до 2,1 %, у подростков в 2 раза — с 8,2 до 16 %. Доля костно-мышечных заболеваний в общей структуре причин первичной инвалидности детей и подростков увеличивается в возрастающей прогрессии: в группе 0–4 года она составляет 1,5 %, у детей 5–9 лет — 6,8 %, у детей и подростков 10–15 лет достигает 9,2 % [16–18]. ВОЗ объявила 2000–2010 гг. Всемирной декадой костно-суставных заболеваний.

Некоторые исследователи отметили достоверно чаще встречающуюся выраженную остеопению у подростков со сколиозом (11,9 % по сравнению с 8,3 % в здоровой популяции) [19], а также зависимость степени остеопении от степени сколиоза: среди детей с грубой деформацией позвоночника остеопения определялась у 70 % пациентов [15, 20, 21].

При освещении проблемы остеопороза следует несколько слов сказать о распространенности переломов. Так, частота компрессионных переломов позвоночника

у мальчиков и девочек в возрасте 10–15 лет составляет 0,3–0,6 % случаев, а среди детей в популяции достигает 2–3 % [15]. Установлено, что переломы длинных трубчатых костей у детей и подростков примерно в 50 % случаев происходят на фоне дефицита МПКТ [14]. Однако только треть переломов позвоночника проявляется клинически, поэтому не диагностированные переломы позвоночника остаются общемировой проблемой [22]. Их доля составляет 46 % в Латинской Америке, 45 % в Северной Америке и 29 % в Европе, Южной Африке и Австралии [23].

Таким образом, проблема ОП достаточно актуальна не только у взрослых, но и у детей. В связи с этим для своевременной диагностики ранних стадий ОП (остеопении) необходимо совершенствование методов количественной оценки минеральной плотности костной массы у детей, а для верификации выявленной остеопении/остеопороза — совершенствование биохимических методов, отражающих процессы остеосинтеза и костной резорбции, а также исследование молекулярно-генетических маркеров костного метаболизма. Адекватная терапия остеопороза, естественно, невозможна без уточнения его причины. И только благодаря анализу результатов комплексного обследования можно верифицировать первичный идиопатический или вторичный остеопороз. Именно эти два основных типа остеопороза выделены в современной классификации ювенильного остеопороза, построенной в зависимости от этиологии.

Типы ювенильного остеопороза

В зависимости от этиологического фактора выделяют два типа ювенильного остеопороза: первичный (идиопатический) и вторичный, развившийся вследствие какой-либо хронической патологии, действия медикаментозных препаратов или других внешнесредовых факторов, негативно влияющих на костный метаболизм [24]. Остеопороз у детей, выявленный без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, относят к идиопатическому ювенильному остеопорозу. Это определение, сделанное С. Е. Dent в 1965 г., сохраняется и в настоящее время [25].

К вторичным формам относится ОП, связанный с заболеваниями эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко–Кушинга), тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет (инсулинозависимый I типа), гипопитуитаризм, полигланулярная эндокринная недостаточность), ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит), заболеваниями органов пищеварения (резецированный желудок, мальабсорбция, хронические заболевания печени), заболеваниями почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони), заболеваниями крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы), с другими заболеваниями и состояниями (иммобилизация, овариоэктомия, хронические обструктивные заболевания легких, алкоголизм, нервная анорексия, нарушения питания, трансплантация органов), генетическими нарушениями (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса, гомоцистинурия и лизинурия). Нарушения фосфорно-кальциевого обмена развиваются и при длительном применении многих лекарственных средств, в частности, глюкокортикоидов, ряда противосудорожных препаратов, диуретических и антацидных средств, гепарина, высоких доз тиреоидных гормонов, иммунодепрессантов [26–28]. Среди вторичного ОП наиболее распространен стероидный ОП, ОП при эндокринных, ревматологических заболеваниях, нефротическом синдроме [29].

В зависимости от ведущего пути формирования ОП можно выделить остеопороз вследствие низкого костного метаболизма и остеопороз вследствие ускоренной костной резорбции. Причем и тот и другой могут быть как генетически обусловленными, так и приобретенными. В последнее время появились очевидные доказательства того, что первичным в патогенезе идиопатической формы ювенильного остеопороза является снижение интенсивности костеобразования, в отличие от остеопороза взрослых, при котором преобладают процессы резорбции. Сравнительное исследование биопсийного материала больных и здоровых детей с использованием метода динамической гистоморфометрии показало, что при данной форме остеопороза снижена скорость образования кости на единицу ее поверхности на 38 % [15].

В 1998 г. в связи с растущей заболеваемостью ОП была создана рабочая группа ВОЗ, в результате деятельности которой разработаны рекомендации по профилактике и лечению данного заболевания. В одной из первых рекомендаций сказано: «...следует помнить, что профилактика остеопороза начинается с правильного формирования кости в период роста. Необходимо выявлять и корректировать факторы, влияющие на формирование костей в детстве» [30]. Приоритетным направлением в диагностике ОП считается выявление лиц высокого риска развития заболевания еще до возникновения переломов. Поэтому знание и учет факторов риска при профилактике и диагностике ОП приобретают особое значение [31].

Факторы, негативно влияющие на процессы накопления костной массы у детей и подростков и провоцирующие развитие остеопороза

В настоящее время ОП рассматривается с позиции мультифакториальной патологии. Считается, что в развитии заболевания генетические факторы, определяющие вариабельность минеральной плотности кости, составляют примерно 75–80 %, тогда как экзогенные факторы — всего 20–25 % [28]. Между тем экзогенные факторы могут существенно воздействовать на генетическую программу остеогенеза.

По современным представлениям, многие факторы риска развития ОП действуют, по крайней мере частично, через влияние на МПКТ. К ним относятся: возраст, пол, гормональные факторы, наследственность, уровень физической активности, потребление кальция, курение, злоупотребление алкоголем. Сочетание нескольких факторов риска у одного пациента имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает [31].

Выделяют несколько групп факторов риска: генетические (этническая принадлежность (белая и азиатская расы), семейная агрегация, пожилой возраст, женский пол, низкая масса тела, низкий пик костной массы, отсутствие генерализованного остеоартроза), гормональные (женский пол, ранняя менопауза, позднее начало менструаций, длительные периоды аменореи до наступления менопаузы, бесплодие, заболевания эндокринной системы), стиль жизни/особенности питания (курение, злоупотребление алкоголем, злоупотребление кофеином, сидячий образ жизни, избыточная физическая нагрузка, переносимость молочных продуктов, низкое потребление кальция, избыточное потребление мяса, дефицит витамина D), сопутствующие заболевания, длительное употребление лекарств (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, антикоагулянты (гепарин), антиконвульсанты, препараты лития, химиотерапия, метатрексат, циклоспорин А, препараты тетрациклина, диуретики (фуросемид), препараты фенотиазина, антациды, содержащие алюминий, агонисты гонадотропного и гонадотропин-рилизинг гормона).

Значительная роль в формировании пика костной массы отводится генетическому фактору [32–34]. Поэтому средние значения МПКТ варьируют в зависимости от половой и расовой принадлежности людей. Показано, что на плотность костной ткани влияет не только наличие хронических и врожденных заболеваний, но и география проживания, а также этнические и религиозные особенности образа жизни [35].

Особенности накопления костной массы у детей и подростков и внешнесредовые факторы, негативно влияющие на минерализацию скелета

Одним из средств ранней профилактики ОП является оптимизация темпов накопления индивидуальной пиковой костной массы в период интенсивного формирования скелета [1, 36]. При этом особое значение имеет период полового созревания, так как к его завершению уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86 %, а в отдельных участках — 100 %.

Формирование пиковой костной массы является ключевым этапом развития скелета, определяющим прочность кости, в том числе и в последующие годы. От уровня ПКМ зависит риск развития остеопороза на фоне естественных потерь костной массы с возрастом. Имеются доказательства того, что масса тела в младенчестве определяет количество костной массы в зрелом возрасте [37, 38]. Низкий вес тела и потеря веса связаны с большей потерей кости и повышенным риском перелома [13, 39–42].

В детстве различна скорость накопления костной массы в отдельных частях скелета. Например, к 8 годам плотность костей черепа составляет 70 % от пиковой костной массы, а плотность костей позвоночника только приближается к 30 %. В пубертатном периоде происходит интенсивное накопление костной массы в осевом скелете и шейке бедра [5]. Установлено, что 85–90 % конечной МПКТ взрослых приобретается к 18 годам у девочек и примерно к 20 годам у мальчиков [43]. Кроме того, у девушек с ранней менархе уровень пиковой костной массы достигается раньше по сравнению с девушками с более поздней менархе (возраст 12–13 лет) [44]. У детей имеется тесная взаимосвязь между костной массой и ростом, которая исчезает с наступлением пубертатного периода. В допубертате различий между мальчиками и девочками в накоплении костной массы исследователями не отмечалось, однако с началом пубертата появляются существенные различия: пик роста костей у мальчиков происходит на 1–3 года позже, чем у девочек, но после 15 лет значения БМД у мальчиков становятся выше [44]. Такие различия связаны, по-видимому, с более ранним пубертатом по сравнению с мальчиками, с феминизацией телосложения и появлением жировых отложений, с которыми значимо коррелируют МПКТ и маркеры ремоделирования [45].

Максимальное несоответствие между прибавлением в росте и увеличением костной массы возникает к 11–12 годам у девочек и к 13–14 годам у мальчиков, что объясняет повышенную ломкость костей в этом возрасте [5]. По данным некоторых исследователей, у детей на фоне интенсивных ростовых процессов может иметь место несоответствие между темпами роста костей и поступлением кальция в организм. Это может привести к снижению МПКТ, которое рассматривается как временное физиологическое явление [46]. Однако эпидемиология переломов свидетельствует о том, что их максимум приходится на 13–14 лет, что, по-видимому, закономерно, а не случайно.

Возраст достижения пиковой костной массы зависит от различных факторов, в том числе и от географии проживания. Так, российскими исследователями [13, 46] определен

возраст достижения ПКМ поясничных позвонков у здоровых москвичей — 25–26 лет и петербуржцев — 21–22 года, тогда как по американским реферативным базам, заложенным в денситометр, ПКМ достигается к 22–23 годам, а у молодых людей с переломами в анамнезе — к 24–25 годам. Однако сама пиковая костная масса у петербуржцев примерно на 18 % меньше, чем у москвичей, и на 13 % ниже, чем у белых американцев. Таким образом, темпы формирования МПКТ петербуржцев по результатам исследования достоверно отстают от рассматриваемого показателя у их сверстников в Москве и США [13]. По данным ученых Великобритании накопление ПКМ позвонков у англичан отмечалось еще позже: у мужчин в возрасте 22 лет, у женщин к 29 годам, тогда как в бедренной кости — намного раньше — около 12 лет, а в лучевой — около 19 лет у обоих полов [47].

Полученные данные свидетельствуют о важной роли инсоляции региона проживания для накопления ПКМ, что связано с естественным синтезом витамина D в коже. Кроме того, важно достаточное потребление кальция с пищей, а также других нутриентов, например, белка, магния, ограничение поступления натрия и фосфора, избыток которых отрицательно сказывается на МПКТ подростков [49].

Определяющее значение для формирования пиковой костной массы имеют образ жизни и характер питания в детстве [49]. Считается, что именно в этот период жизни диета, обеспечивающая максимальное поступление кальция, белков и калорий, является основным фактором для оптимального развития костной ткани. Поэтому, например, безмолочные диеты при аллергии к коровьему молоку ведут к повышенному риску переломов у девочек, в отличие от мальчиков [50]. Также следует отметить базовую роль поступления витамина D, которое в детской популяции не всегда достаточно.

Большую роль в накоплении ПКМ играет физическая активность детей и подростков [51–54]. Некоторые авторы предлагают конкретные упражнения для улучшения показателей МПКТ, например, прыжки в течение 10 мин дважды в неделю [55]. В дополнение к физической нагрузке адекватные уровни потребления кальция могут увеличить их положительный эффект на здоровье костей в периоды активного роста [56]. Исследования у детей и подростков показали, что комплексы с кальцием, продукты и молоко, обогащенные кальцием, повышают уровень накопления минеральной костной массы [29, 57, 58]. Например, китайские исследователи установили, что употребление около двух стаканов (375 мл) обогащенного кальцием соевого молока является эффективной мерой для достаточного накопления пиковой костной массы у девочек подростков [59].

Таким образом, на нарастание костной массы оказывают влияние генетические и эндокринные факторы, а также пол, раса, состояние здоровья, физическая активность, питание и т. д. [60].

В настоящее время имеются многочисленные доказательства того, что под влиянием так называемых «изменяемых» факторов, действующих в пренатальном, детском или юношеском возрасте, снижается величина запрограммированной пиковой массы костной ткани. Это снижение, в свою очередь, становится фактором риска развития не только ювенильной формы системного остеопороза, но и его постменопаузальной и сенильной форм [61]. Во многих одномоментных и проспективных популяционных исследованиях было продемонстрировано, что при каждом снижении МПКТ на 1 стандартное отклонение, по данным денситометрии, риск перелома возрастает примерно в 1,5–3 раза [62]. Однако некоторые авторы в связи с тем, что клиническим проявлением ОП является перелом кости, предлагают уделять внимание выявлению больных с высоким риском перелома, а не идентификации людей с остеопорозом, который определяется по МПКТ [34, 56, 63]. Особенное

значение имеют переломы у родителей (в частности, перелом бедра), наличие которых соответственно повышает риск возникновения переломов вне зависимости от МПКТ [62]. Также риск переломов повышен у людей, у которых первый перелом произошел в раннем детском возрасте (до 4 лет), поскольку предполагается, что у них более высокие темпы разрушения кости [64].

Таким образом, при наличии тех или иных факторов риска и своевременной диагностики ранних доклинических стадий ОП возможно предотвращение таких жизнеугрожающих осложнений, как переломы тел позвонков и шейки бедра.

Методы диагностики остеопороза у детей и подростков.

Клиническая оценка состояния костной системы

Клиническими проявлениями ОП чаще всего являются переломы. Наибольшая частота переломов, обусловленная значительным увеличением длины тела на фоне недостаточного накопления костной массы, регистрируется у детей в возрасте 5–7 и 13–14 лет [28]. Чаще ОП развивается в позвоночнике, проксимальном отделе бедренных, реже плечевых костей и дистальных отделах лучевых костей. Ранние клинические симптомы ювенильного остеопороза неспецифичны: это могут быть боли в спине и/или ногах, реже в руках, усиливающиеся при физической нагрузке, связанные с определенным движением или положением, чаще ноющего характера. Эти симптомы в основном не воспринимаются как проявления заболевания. Первым поводом для обращения к врачу в большинстве случаев становятся переломы эпиметафизов длинных костей, коротких костей стоп, а также тел позвонков, возникающие при незначительной травме, а в 20 % — просто при резком движении [29].

При осмотре у детей и подростков с остеопенией/остеопорозом как правило обнаруживаются сглаженность поясничного лордоза, сутулость, плоскостопие, нарушение осанки и другие проявления патологии опорно-двигательного аппарата. У 70 % больных выявляется кифоз; имеется зависимость частоты этого симптома от величины дефицита МПКТ.

Несомненно, при таких клинических стадиях ОП возможна *рентгенологическая диагностика*. Рентгенологические признаки заболевания появляются при потере костной массы более 20–30 % [5, 8, 65]. При этом на рентгенограммах позвоночника уже выявляются значительные структурные изменения, такие как формирование «рыбьих позвонков», пластиспондилит, формирование грыж Шморля, выраженная клиновидная деформация [66]. Костный возраст отстает от паспортного на 2,5–3,5 года [67].

Необходимо помнить, что ОП у детей и подростков может длительное время протекать латентно, бессимптомно (недаром это заболевание называют «безмолвной эпидемией»). Исследование проблемы ОП стало более активным благодаря внедрению современных методов диагностики, позволяющих выявлять ранние стадии заболевания, — остеопению.

В настоящее время «золотым стандартом» оценки минеральной плотности костной ткани у детей является *метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии* (DEXA). Данный метод сочетает высокую точность и воспроизводимость результатов с достаточно низкой лучевой нагрузкой на пациента [68–70]. В одном из недавних исследований было доказано полное соответствие результатов денситометрии гистоморфометрической картине, что позволяет говорить о двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

как о надежном методе диагностики остеопороза и его ранней стадии — остеопении [15]. Методом DEXA определяют МПКТ поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела предплечья. При диагностике ранних стадий ОП у детей целесообразно использовать показатели денситометрии позвоночника [24]. Это связано с тем, что процессы ремоделирования протекают более активно в трабекулярной ткани кости, из которой на 95 % состоит позвоночник, поэтому признаки ОП раньше появляются в позвонках [71].

Время года не играет значительной роли в достоверности диагностики остеопении/остеопороза. Так, петербургскими исследователями выявлено отсутствие значимых сезонных колебаний величин МПКТ [13].

Компьютерное обеспечение остеоденситометров («Lunar», «Hologic») содержит референтную базу — нормативные показатели минеральной плотности костной ткани с учетом пола и возраста. Для оценки минерализации костной ткани у детей используется только Z-критерий, который характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей того же пола и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). Диагностически значимыми для остеопороза считаются отклонения менее –2,5, для остеопении менее –1,0.

Учитывая значительную вариабельность роста в одновозрастных группах, Л. А. Щеплягина и Т. Ю. Моисеева разработали методические подходы к оценке индивидуальных значений МПКТ у детей, один из которых — использование стандартизованных показателей МПКТ по длине тела [28]. По рекомендации авторов значения МПКТ (–1SD) являются нижней границей нормы для данного роста; значения МПКТ < (–1SD) принято считать остеопенией. Как показало недавнее исследование, использование стандартизованных по длине тела нормативов МПКТ дает возможность более объективно оценить минерализацию скелета у детей и подростков и избежать гипердиагностики остеопении [72]. Результаты российских исследователей согласуются с данными, полученными канадскими и итальянскими учеными. Примерно у 17,5 % детей, отличающихся от сверстников по росту, значения МПКТ изменялись более чем на 1SD при пересчете их по возрасту, полу, размерам тела [73].

На основании результатов обследования 3000 лиц молодого возраста методом DEXA с 1999 по 2006 г. петербургскими учеными разработана денситометрическая классификация остеопении, которая принята Международным обществом клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry — ISCD) [74]. К настоящему времени в оценочную шкалу дефицита минеральной плотности костной ткани по Z-критерию внесено уточнение градаций дефицита МПКТ на 26 % и более.

Дефицит МПКТ по Z-критерию	Остеопения /Остеопороз
До 10 %	Норма
11–17 %	Остеопения I степени (умеренная)
18–25 %	Остеопения II степени (выраженная)
26 % и более	Остеопения III степени (резко выраженная)
26–34 %	Остеопороз I степени
35–49 %	Остеопороз II степени
50 % и более	Остеопороз III степени

Дефицит МПКТ более 26 % предложено рассматривать как остеопороз, поскольку при таком дефиците на рентгенограммах позвоночника уже выявляются значительные структурные изменения.

Согласно последним данным, по рекомендациям Международного общества клинической денситометрии 2007 г. диагностическим критерием снижения минерализации костной ткани у детей следует считать значения Z-критерия равные или менее $-2,0$ по отношению к показателям у детей такого же возраста, пола, роста и веса. К тому же в диагностике остеопороза у детей и подростков рекомендовано не только опираться на один показатель МПКТ, а учитывать и клинические проявления.

Показания к проведению денситометрии

Поскольку проведение скрининговых исследований МПКТ в популяции считается «неоправданным с финансовой точки зрения», рабочая группа ВОЗ рекомендует «...выполнение остеоденситометрии лицам с одним или более факторами риска» [30]. Несомненно, одним из показаний к проведению исследования МПКТ у детей и взрослых являются переломы различной локализации, особенно малотравматичные, а также переломы позвоночника.

Группа петербургских исследователей, занимающихся проблемой остеопороза и остеопении у подростков и юношей, выделяет *абсолютные и относительные показания* к проведению денситометрии. К абсолютным показаниям относятся: более одного перелома костей в год, перелом проксимального отдела бедренной кости, перелом позвоночника, перелом проксимального отдела плечевой кости, перелом дистального метаэпифиза лучевой кости, выраженная остеопения или остеопороз по результатам ультразвуковой денситометрии, отставание локального костного возраста от паспортного на 2 года и более. Относительные показания следующие: низкая масса тела, низкий индекс массы тела, анамнез, позволяющий заподозрить повышенный риск развития остеопении, остеопения по результатам ультразвуковой денситометрии, остеопороз у ближайших родственников [75].

Исследование биохимических и молекулярно-генетических маркеров костного метаболизма. Для уточнения причины и направленности процессов ремоделирования кости при ОП используются дополнительные методы диагностики определения уровней кальция и фосфора крови, их экскреция с мочой, исследование уровней кальцийрегулирующих гормонов — паратгормона, кальцитриола, а также метаболитов витамина D. Диагностическую ценность в уточнении генеза остеопении имеет определение паратиреоидного гормона, показатели уровня которого могут косвенно указывать на первичный или вторичный характер формирования остеопении. Доказано, что биохимические маркеры позволяют на ранних этапах диагностировать признаки потери костной массы [76]. Выделяют две группы биохимических маркеров: маркеры костеобразования (концентрация остеокальцина в сыворотке или плазме крови, активность изофермента щелочной фосфатазы крови) и маркеры резорбции (тартрат-резистентная кислая фосфатаза крови, продукты дегидратации коллагена 1-го типа — коллагеновые поперечные соединения — β -CrossLaps крови или пиридинолин и деоксипиридинолин в моче, C- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа, определяемые в сыворотке или плазме крови, а также экскреция гидроксипролина с мочой). Наиболее информативными маркерами костного формирования считают остеокальцин и костную щелочную фосфатазу, а резорбции — β -CrossLaps, пиридинолин, деоксипиридинолин [77].

Из молекулярно-генетических маркеров ОП у детей и подростков имеет значение исследование полиморфизма генов-кандидатов, связанных не с разрушением, а с недостаточным накоплением костной ткани, к которым относятся полиморфизмы гена рецептора витамина D, гена остеокальцина, гена коллагена I-го типа, гена ИФР-1. Это связано с тем, что в детском и подростковом возрасте в развитии ОП большее значение имеют нарушенные процессы минерализации, нежели разрушения кости.

Индивидуальные сочетания показателей биохимических маркеров с определенными генотипами (с низкой плотностью костной ткани) выше названных генов помогают верифицировать остеопению в каждом конкретном случае.

Принципы медикаментозной коррекции остеопении и остеопороза у детей

Индивидуальные сочетания клинических факторов риска, биохимических и генетических маркеров костного метаболизма определяют выбор медикаментозной коррекции ранних стадий ОП у детей и подростков.

В тех клинических случаях, где одним из звеньев в формировании ОП является хроническая гипокальциемия и/или нарушения метаболизма витамина D (в том числе генетически обусловленные), в качестве препаратов первой линии могут рассматриваться препараты кальция и витамина D (при необходимости активные метаболиты витамина D: альфакальцидол, кальцитриол). Эффективность медикаментозной терапии доказана с помощью стимуляции остеобластов при гистоморфометрическом методе, при котором отмечен хороший ответ клеток — предшественников остеобластов на гетерогенные ростстимулирующие факторы. Поскольку остеобласты содержат рецепторы к кальцитриолу — активному метаболиту витамина D, терапия альфакальцидиолом представляется патогенетически оправданной. Клиническая практика показывает, что при диагностике остеопении у подростков 12–16 лет можно достигнуть нормализации МПКТ значительно быстрее, чем у взрослых [25, 78]. К тому же нормализация МПКТ у подростков с ортопедическими деформациями способствует снижению риска формирования их более тяжелых форм, а в ряде случаев приводит к уменьшению выраженности имеющихся структурных изменений [78].

В зависимости от ведущего пути формирования ОП (нарушения процессов остеосинтеза или ускорения костной резорбции) возможна оптимизация терапии путем назначения препаратов, стимулирующих формирование костной ткани, либо препаратов, тормозящих ее резорбцию. К препаратам, стимулирующим костеобразование, относятся гормон роста, анаболические стероиды, назначение которых должно быть грамотно обосновано. К препаратам, замедляющим костную резорбцию, относятся эстрогены, кальцитонины (миакальцик), бисфосфонаты (олендронат). Эстрогены применяются в педиатрической практике прежде всего при вторичных аменореях и при синдроме Turner. Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами естественного пирофосфата, и в педиатрической практике назначение их ограничено прежде всего в связи с тем, что их молекулы задерживаются в костях на очень длительный период. Однако есть сообщения об удачном опыте применения препаратов этой группы при несовершенном остеогенезе. Мультицентровое итальянское исследование показало эффективность и толерантность алендроната при оральном применении (5 или 10 мг в день в течение года) в лечении ОП, ассоциирующегося с хроническими ювенильными воспалительными заболеваниями [79]. Авторами установлено, что в процессе динамического наблюдения на фоне лечения наиболее

значимый (достоверный) прирост костной массы за 2 года отмечен в поясничном отделе позвоночника. Восстановление высоты клиновидно-деформированных тел позвонков у больных с ювенильным ОП отстает по времени прироста МПКТ и зависит от исходных величин компрессии и дефицита МПКТ [15].

Нормализация возрастных параметров МПКТ при лечении 1500 пациентов подросткового и юношеского возраста, в основном направленном на стимуляцию костеобразования (оксидевит, альфа-D₃-тева, остеогенон, миакальцик, Са-сандоз-форте, кальцид, кальций-D₃-никомед, натекаль), было достигнуто у пациентов при I степени остеопении — через 1–2 года, при II степени — через 2–3 года, при III степени — через 3–5 лет [80]. Годовой прирост МПКТ при лечении ювенильного остеопороза менее чем у половины пациентов составляет от 3 до 7 % [19].

Таким образом, своевременное начатое лечение остеопении/остеопороза в детском и подростковом возрасте позволяет избежать выраженные негативные медико-экономические последствия заболевания. Для оптимизации медикаментозной коррекции в каждом конкретном случае целесообразно комплексное обследование, включающее изучение биохимических и генетических маркеров костного метаболизма.

Литература

1. Руггз Б. Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. СПб., 2000. 560 с.
2. Kanis J. A., Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. P. 229.
3. Melton L. J. 3rd Epidemiology worldwide // Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer. 2003. Vol. 32. № 1. P. 59–64.
4. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практ. руководство для врачей. М., 2000. 196 с.
5. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М., 2003. 524 с.
6. Dent C. E. Clinical aspects of metabolic bone disease. Amsterdam, 1973. P. 60.
7. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. и др. Формирование остеопоретических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб., 1998. С. 64.
8. Беневоленская Л. И. Остеопороз — актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 4–7.
9. Михайлов С. А. Остеопороз в структуре заболеваемости позвоночника у подростков и юношей // Первый рос. симп. по остеопорозу: Тез. лекций и докл. М., 1995. С. 95–96.
10. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи // Рос. педиатрич. журн. 2004. № 1. С. 4–11.
11. Родионова С. С., Рожинская Л. Я. Остеопороз: Патогенез, диагностика, лечение. М., 1997. 45 с.
12. Малинин В. Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга // Травмат. и ортопед. России. 2006. № 2. С. 192.
13. 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.
14. Меркулов В. Н., Мининков Д. С., Морозов А. К. и др. Проблемы остеопороза, остеопении в детской травматологии // Вестн. травмат. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. 2008. № 2. С. 24–28.
15. Меркулов В. Н., Родионова С. С., Ильина В. К. и др. Повреждения грудного и поясничного отделов позвоночника на фоне ювенильного остеопороза // Там же. 2002. № 1. С. 7–11.
16. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1991 году: Статистические материалы. М., 1992.
17. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 году: Статистические материалы. М., 2000.
18. Поздников Ю. И., Соловьева К. С., Давыдова Т. А. Ортопедическая заболеваемость и организация специализированной помощи детям Санкт-Петербурга // Вестн. травмат. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. 2002. № 1. С. 1–6.

19. Мельничук Н. В., Михайлов С. А., Малинин В. Л., Войтович З. М. Лечение остеопении у лиц возраста со сколиозом I–II степени // Травмат. и ортопед. России. 2006. № 2. С. 201.
20. Хамзабаев Ж. Х., Турмухамбетова А. А., Анашев Т. С., Орловский М. Н. Состояние минеральной плотности кости у детей со сколиозом различной степени // Там же. С. 292.
21. Lee W. T. K., Cheung C. S. K., Tse Y. K. e. a. Association of osteopenia with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 919 girls // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 12. P. 1924–1932.
22. Cooper C., Atkinson E. J., O'Fallon W. M., Melton L. J. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989 // J. Bone Miner. Res. 1992. Vol. 7. P. 221.
23. Delmas P. D., van de Langerijt L., Watts N. B. e. a. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study // Ibid. 2005. Vol. 20. P. 557.
24. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П., Захарова И. Н. Остеопороз у детей: Пособие для врачей. М., 2005. 50 с.
25. Родионова С. С., Колондаев А. Ф., Меркулов В. Н. Идиопатическая форма ювенильного остеопороза: клиника, диагностика, профилактика, лечение: Пособие для врачей. М., 2002. 40 с.
26. Баранов А. А. Ювенильный ревматоидный артрит: Клинич. рекоменд. М., 2005. 35 с.
27. Емельянов В. Е., Шевелев С. Э., Мурзин Б. А., Шубин С. А. Препарат «Кальций-D₃ Никомед» в лечении стероидного остеопороза у больных с бронхиальной астмой // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 36.
28. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Коваленко М. В. и др. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция: Пособие для врачей. М., 2005. 40 с.
29. Коденцова В. М., Казанов Б. С., Светикова А. А. Проблема остеопороза и остеопении в детском возрасте // Вопр. детской диетол. 2008. Т. 6. № 2. С. 18–26.
30. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 4. С. 2–7.
31. Селезнева Л. И., Хусаинова Р. И., Хуснутдинова Э. К. Генетические аспекты остеопороза // Мед. генетика. 2006. Т. 5. № 12. С. 3–12.
32. Pocock N. A., Eisman J. A., Hopper J. L. e. a. Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study // J. Clin. Invest. 1987. Vol. 80. P. 706.
33. Seeman E., Hopper J. L., Bach L. A. e. a. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis // New Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. P. 554.
34. Tosteson A. N., Melton L. J., Dawson-Hughes B. e. a. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. P. 437.
35. Taha W., Chin D., Silverberg A. I. e. a. Reduced Spinal Bone Mineral Density in Adolescents of an Ultra-Orthodox Jewish Community in Brooklyn // Pediatrics. 2001. Vol. 107. P. 79.
36. Theintz G., Buchs B., Rizzoli R. e. a. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. № 4. P. 1060–1065.
37. Cooper C., Fall C., Egger P. e. a. Growth in infancy and bone mass in later life // Ann. Rheum. Dis. 1997. Vol. 56. P. 17.
38. Duppe H., Cooper C., Gardsell P., Johnell O. The relationship between childhood growth, bone mass, and muscle strength in male and female adolescents // Calcif. Tissue Int. 1997. Vol. 60. P. 405.
39. Шарафутдинова Е. А., Свеишиков А. А., Паишков И. В. Влияние роста и массы тела на минеральную плотность скелета // Травмат. и ортопед. России. 2006. № 2. С. 314.
40. Bainbridge K. E., Sowers M., Lin X., Harlow S. D. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. P. 439.
41. De Laet C., Kanis J. A., Oden A. e. a. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Ibid. 2005. Vol. 16. P. 1330.
42. Farmer M. E., Harris T., Madans J. H. e. a. Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study // J. Amer. Geriatr. Soc. 1998. Vol. 37. P. 9.
43. Bonjour J. P., Theintz G., Buchs B. e. a. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 555–563.
44. Ouyang F., Wang B. // Arch. Osteopor. 2007. Vol. 2. P. 29–43.
45. Fricke O., Sumnik Z., Tutlewski B. e. a. Local Body Composition Is Associated with Gender Differences of Bone Development at the Forearm in Puberty // Horm. Res. 2008. Vol. 70. P. 105–111.
46. Короткова Т. А. Характеристика костной ткани подростков по оценке показателей минерализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.

46. Короткова Т. А. Характеристика костной ткани подростков по оценке показателей минерализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.
47. Henry Y. M., Fatayerji D., Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 4. P. 263–273.
48. Hoppe C., Molgaard C., Fleischer Michaelsen K. Bone Size and Bone Mass in 10-Year-Old Danish Children: Effect of Current Diet // *Ibid.* 2000. Vol. 11. № 12. P. 1024–1030.
49. Baily D. A., Martin A. D., Mc Kay H. A. e. a. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. P. 2245–2250.
50. Konstantynowicz J., Nguyen T. V., Kaczmariski M. e. a. Fractures during growth: poten-tial role of a milk-free diet // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 12. P. 1601–1607.
51. Bass S. L., Saxon L., Daly R. M. e. a. The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players // *J. Bone Miner. Res.* 2002. Vol. 17. P. 2274.
52. Forwood M. R., Baxter-Jones A. D., Beck T. J. e. a. Physical activity and strength of the femoral neck during the adolescent growth spurt: a longitudinal analysis // *Bone.* 2006. Vol. 38. P. 576.
53. Janz K. F., Burns T. L., Levy S. M. e. a. Everyday activity predicts bone geometry in children: the iowa bone development study // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004. Vol. 36. P. 1124.
54. Linden C., Ahlborg H. G., Besjakov J. e. a. A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accrual and bone size in prepubertal girls: two-year data from the pediatric osteoporosis prevention (POP) study // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. P. 829.
55. Weeks B. K., Young C. M., Beck B. R. Eight Months of Regular In-School Jumping Improves Indices of Bone Strength in Adolescent Boys and Girls: The POWER PE Study // *Ibid.* 2008. Vol. 23. P. 1002–1011.
56. Siris E., Delmas P. D. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. P. 383.
57. Bonjour J. P., Carrie A. L., Ferrari S. e. a. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 287.
58. Cadogan J., Eastell R., Jones N., Barker M. E. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial // *Br. Med. J.* 1997. Vol. 315. P. 1255.
59. Ho S. C., Guldán G. S., Woo J., Yu R. e. a. A prospective study of the effects of 1-year calcium-fortified soy milk supplementation on dietary calcium intake and bone health in Chinese adolescent girls aged 14 to 16 // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 12. P. 1907–1916.
60. Пинелис В. Г., Тихомиров Е. Е., Щеплягина Л. А., Баранов А. А. Молекулярные и генетические механизмы формирования остеопороза у детей // *Рос. педиатрич. журн.* 2005. № 3. С. 37–51.
62. Kanis J. A., Johansson H., Oden A. e. a. A family history of fracture and fracture risk: a metaanalysis // *Bone.* 2004. Vol. 35. P. 1029.
63. Leslie W. D. Absolute fracture risk reporting in clinical practice: A physician-centered survey // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. P. 459.
64. Yeh F. J., Grant A. M., Williams S. M., Goulding A. Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture // *Ibid.* 2006. Vol. 17. P. 267.
65. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практич. прогр. М., 2006. 48 с.
66. Миронов С. П., Родионова С. С. Современное состояние проблемы остеопороза // *Проблема остеопороза в травматологии ортопедии: Тез. 2 конф. с междун. участием. М., 2003. С. 3–5.*
67. Котова С. М., Карлова Н. А., Максимцева И. М., Жорина О. М. Формирование скелета детей и подростков в норме и патологии: Пособие для врачей. СПб., 2002. 44 с.
68. Егоров В. В., Ли Д. Х., Рахманов А. С. Современные методы и аппаратура для денситометрии костной ткани // *Клинич. рентгенол.* 1995. № 6. С. 17–25.
69. Мурзин Б. А. Лучевая диагностика системного остеопороза // *Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза: Матер. симп. СПб., 1998. С. 40–49.*
70. Рахманов А. С., Бакулин А. В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // *Остеопороз и остеопатии.* 1998. № 1. С. 28–30.
71. Parfitt A. M. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone // *J. Cell. Biochem.* 1994. Vol. 55. P. 273–286.
72. Тыртова Л. В. Клинико-патогенетические варианты остеопений у детей с сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 40 с.

73. *Webber C. E., Sala A., Barr R. D.* Accounting for body size deviations when reporting bone mineral density variables in children // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18.
74. *Малинин В. Л.* Денситометрическая классификация остеопении и остеопороза // *Травмат. и ортопед. России.* 2006. № 2. С. 192.
75. *Малинин В. Л., Неверов В. А.* Показания к рентгеновской денситометрии у лиц незрелого возраста // *Там же.* С. 193.
76. *Ермакова И. П., Пронченко И. А.* Сывороточные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* 1998. № 1. С. 24–26.
77. *Delmas P. D., Schlemmer A., Gineyts E. e. a.* Urinary excretion of piridinolin crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* 1991. Vol. 6. P. 639–643.
78. *Ермак Т. А.* Остеопенический синдром у детей, страдающих идиопатическим сколиозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2001. 20 с.
79. *Cimaz R., Guez S.* Diagnostic et traitement de l'osteoporose juvenile // *Arch. Pediatr.* 2005. Vol. 12. P. 585–593.
80. *Малинин В. Л., Михайлов С. А.* Медикаментозная коррекция остеопении у лиц, не достигших зрелого возраста // *Травмат. и ортопед. России.* 2006. № 2. С. 193.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.