

В.М.ДЕЛЯГИН, д.м.н., профессор, ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии»
Минздравсоцразвития России, Москва

СНИЖЕНИЕ КОСТНОЙ ПЛОТНОСТИ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

(многогранность проблемы)

Проблема остеопороза в сознании врачей и населения связывается с переломами и, пусть неосознанно, была известна с момента появления ассоциативного мышления у человека. Но если лечение переломов (посттравматических или собственно остеопоротических) принципиально не изменилось: дистракция — репозиция — иммобилизация, то профилактика и лечение остеопороза (если не считать приема рыбьего жира при специфической младенческой форме деминерализации костей) были разработаны в очень близкие к нам временные параметры.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, этиология, патогенез, лечение, профилактика

Остеопороз — большая проблема во всех развитых странах. После 50 лет у 25–30% женщин и 10–13% мужчин регистрируются переломы костей [1]. По прогнозу, в связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни в ближайшие 50 лет частота переломов без корригирующих вмешательств возрастет в 4 раза. Переломы на фоне остеопороза, по данным ВОЗ, как причина инвалидности и смертности больных занимают 4-е место среди неинфекционных заболеваний [2].

Остеопении и остеопороз длительное время рассматривали как проблему зрелого и даже старческого возраста. Но минеральная плотность кости в этом возрасте зависит от максимальной костной массы, накопленной к 20-му году жизни [3]. По данным отечественных ученых, частота остеопении у подростков составляет 10–30 и даже 40%. Такую распространенность остеопении у детей объясняют гипо- и гиперкинезией, неправильным питанием, недостаточным употреблением витаминов и минералов [4, 5, 6]. О предупреждении остеопороза нужно заботиться не на склоне лет, когда уже появляются первые его признаки, а в детском возрасте. Поэтому педиатры ответственны за создание детям и подросткам условий, наиболее благоприятных для накопления достаточной костной массы.

Определение. Остеопороз по терминологии ВОЗ — системное метаболическое заболевание костей, характеризующееся снижением костной массы и уменьшением костной ткани, нарушением микроархитектоники с повышенной ломкостью костей и склонностью к переломам. Под остеопенией понимают уменьшение костной массы, но без нарушений архитектоники [7]. В детском возрасте остеопороз (osteopenia) может быть первичным состоянием, хотя чаще — это вторичное состояние при хронических заболеваниях или на фоне их лечения [8, 10]. Поэтому более пред-

почтительней осторожный термин: снижение костной плотности.

Метаболизм костной ткани. Кость сформирована из клеток (остеобласты и остеокласты), органического матрикса (коллаген и другие протеины) и минералов (кальций и фосфор). Остеобласты синтезируют и минерализируют белковый матрикс кристаллами гидроксиапатита. Остеокласты отвечают за реабсорбцию минеральной массы. То есть происходит постоянное ремоделирование кости. Паратиреоидный гормон, (ОН)-витамин-D и 1,25(ОН)₂-витамин-D — регуляторы обмена кальция. Соотношение органических и неорганических веществ в костях составляет 1:1. В зависимости от типа строения выделяют 2 типа костей: трабекулярные и кортикальные. К трабекулярным костям относят плоские кости черепа, скуловые, позвонки, тазовые, ультрадистальную часть радиальной кости и некоторые другие. К кортикальным костям относят прежде всего длинные кости, шейку бедра, дистальную часть радиальной кости. Метаболизм трабекулярных костей более напряженный, чем кортикальных, поэтому минеральная масса трабекулярных костей изменяется быстрее, чем кортикальных. В детском возрасте интенсивность процессов резорбции и реабсорбции максимальна, ремоделирование происходит наиболее интенсивно. Акселерация роста кости максимальна в первые 2 года жизни и в период пубертата: 11–14 лет для девочек и 13–17 лет для мальчиков [11].

Формирование кости определяют внутренние и внешние факторы. К внутренним факторам относят генетические. Генетические факторы определяют 60–80% конечной пиковой массы кости. Другими факторами риска переломов являются геометрия шейки бедра, метаболизм кости. Они на 50–80% определяют вероятность переломов. Семейные случаи переломов костей — важный прогностический фактор вероятных переломов у пробанда, но вероятность наследования переломов сама по себе низка (20–30%), что обусловлено множеством приходящих условий.

Наряду с определенными генами, к генетическим факторам остеопороза относят расу, пол, гормональные факторы (гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, эстрогены и тестостерон). Внешние факторы — питание, физическая нагрузка, хронические заболевания, лекарственные препараты [8]. Факторами риска остеопороза являются семейные случаи, ряд генетических синдромов (синдромы Марфана, Элерса — Данлоса и некоторые другие), женский пол, принадлежность к европеоидам, поздний пубертат, кастрация, гиподинамия, низкий вес (несоответствующий возрасту), курение, алкоголь, кофеин. Все это усугубляется хроническими заболеваниями и применяемыми для их лечения препаратами.

Этиология остеопороза. Существует много вероятных локусов, ответственных за развитие остеопороза, причем реализуются они в разные возрастные периоды. Существуют и другие гены-кандидаты [9].

При метаанализе связь между геномом и минеральной плотностью кости подтверждается, но она не определяется при индивидуальном анализе. То есть внутренний фактор (генотип, пол, возраст) реализуется при наличии внешнего фактора.

Остеопороз и внешние факторы:

- Недостаток кальция в пище.
- Гиподинамия.
- Энергетические напитки.
- Кофе.
- Алкоголь.
- Курение.
- Хронические эндокринные заболевания.
- Заболевания легких, почек, кишечника, печени, онкологические, гематологические заболевания.
- Аллергия.
- Радио- и химиотерапия.
- Стероиды.
- Противосудорожные препараты.
- Антациды.

Клиническая картина остеопении и остеопороза в детском и подростковом возрасте, как правило, не выражена. Состояние формируется бессимптомно. Клинически для всех форм остеопороза типичны глубинные боли в спине, прежде всего в лумбосакральном отделе, что отличает это состояние от остеомаляции. При последней боли отмечаются, как правило, по всем костям. Первым манифестным признаком остеопороза являются переломы после минимальных травм, травм на фоне обычной бытовой активности. При манифестном остеопорозе чаще (44%) регистрируются компрессионные переломы. Компрессионные переломы типичны в достаточно «нагруженных» позвонках: Th8 и ниже. Все изолированные компрессионные переломы Th4 и выше характерны для опухолей. Несколько реже встречаются переломы проксимальной части бедра (20%) и предплечья (14%). У детей в силу незавершенности клинической картины, особенностей двигательной нагрузки и характера травм чаще регистрируются переломы предплечья и голени [12].

Критерии диагноза. ВОЗ определяет нормальную минеральную плотность костей для взрослых как среднюю величину ± 1 стандартное отклонение (SD), полученную на примере молодых здоровых людей в данной популяции (t-score). Для детей этот показатель рассчитывается относительно возраста и пола (z-score). У детей выбор нормативной величины осложняется и тем, что минерализация разных костей происходит неравномерно [13, 14].

Остеопения определяется как уменьшение показателя плотности в пределах от -1 до -2,5 SD, остеопороз — уменьшение показателя плотности ниже -2,5 SD.

У девочек снижение минеральной плотности скелета на 1 SD в 2 раза повышает риск переломов.

Показания для определения минеральной плотности костей:

- переломы при бытовых травмах;
- низкая масса тела;
- поздний пубертат;
- дефицит эстрогенов;
- первичный бессимптомный паратиреоидизм;
- хронические заболевания и генетические синдромы, протекающие с остеопенией;
- прием кортикостероидов, противосудорожных, метотрексата, гепарина и др.

■ По прогнозу, в связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни в ближайшие 50 лет частота переломов без корригирующих вмешательств возрастет в 4 раза. Переломы на фоне остеопороза, по данным ВОЗ, как причина инвалидности и смертности больных занимают 4-е место среди неинфекционных заболеваний.

Методы визуальной диагностики. При традиционной рентгенографии остеопороз выявляется только при потере костью 30—40% минералов. На рентгенограммах определяется «прозрачная кость» с четкой, как свинцовым карандашом прорисованной надкостницей. Возможна визуализация так называемых лозеровских зон перестройки, симулирующих переломы. В действительности они представляют собой изображение надкостницы, продолжающейся в сосудистый канал и хорошо заметной на фоне уменьшения плотности кости. При тяжелых вариантах остеопороза позвонки двояковогнутые, напоминающие рыбы, обнаруживаются компрессионные переломы [15, 16].

Для диагноза остеопороза и его оценки в динамике [17, 18] значительно более чувствительными методиками являются монофотонная абсорбциометрия (SPA), дифотонная абсорбциометрия (DPA), рентгеновская абсорбциометрия двойной энергии (DEXA), количественная КТ (QCT), периферическая количественная КТ (PQCT) (табл. 1). Трактовка любых исследований должна включать возможные ошибки

измерений. Практический врач должен знать наиболее короткие временные рамки, в пределах которых можно достоверно оценить динамику остеопороза.

Возможности вибрационных или магнитно-резонансных методик трактуются неоднозначно.

В педиатрической практике широко применяется ультразвуковая диагностика. Скорость распространения ультразвука коррелирует с плотностью и архитектурой кости. Пониженное рассеивание и отражение позволяют количественно оценить прочность кости. При оценке риска перелома шейки бедра ультразвуковая денситометрия не менее чувствительна, чем абсорбциометрия двойной энергии (DEXA). Скрининг с применением ультразвуковой диагностики наиболее оправдан у детей и подростков.

Биохимические маркеры ремоделирования кости подразделяются на маркеры формирования или реабсорбции [19, 20, 21]. Их определение возможно как в крови, так и моче. Интерпретация результатов в детском и подростковом возрасте затруднена, что связано с возрастным интенсивным метаболизмом. Пределы колебаний показателя в норме и индивидуальные различия у детей значительно больше, чем у взрослых. Все показатели достигают своих максимальных значений в начале пубертата (Таннер II), после чего, несмотря на продолжающийся рост костей, снижаются. Использование биохимических маркеров для разграничения нормы и патологии ограничивается большими пределами колебания показателя в норме, необходимостью учитывать стадию пубертата, высокой стоимостью, низкой специфичностью и чувствительностью, зависимостью от диеты, циркадного ритма и функции почек.

■ Лечение и профилактика остеопороза строятся на выявлении его генеза (первичный или вторичный), в случае вторичности — выявление первоначального фактора и его устранение (питание, образ жизни, хронические заболевания).

Маркеры формирования кости. Остеоспецифическая щелочная фосфатаза образуется остеобластами и незаменима при минерализации. Остеокальцин — низкомолекулярный белок с недостаточно изученными функциями, синтезируется остеобластами и включается в костный матрикс. Концентрация остеокальцина в крови подвержена циркадным колебаниям.

Маркеры реабсорбции — продукты деградации коллагена. С-телопептид и N-телопептид освобождаются при деградации коллагена I типа. Классический маркер реабсорбции — гидроксипролин. Более чувствительная проба — определение концентрации пиридинолина и дезоксипиридинолина.

Классификация. Клинически манифестный остеопороз у детей и подростков, как правило, вторичный по отношению к хроническим заболеваниям [22, 23, 24].

Несовершенный остеогенез. Доминантный или рецессивный аутосомный тип передачи зависит от типа мутации, затрагивающей коллаген I, II, III или IV типов. Различают два варианта заболевания: *osteogenesis imperfecta congenita*, при котором переломы костей возникают уже внутриутробно и при рождении ребенка визуализируются деформации конечностей, и *osteogenesis imperfecta tarda*, более благоприятный вариант, при котором переломы появляются позже, вероятность их нарастает после наступления пубертата.

Идиопатический ювенильный остеопороз — редкое заболевание неизвестной этиологии, обычно поражающее мальчиков в возрасте 8—14 лет, иногда дебютирующее и в дошкольном возрасте. Основные признаки: переломы длинных трубчатых костей, консолидация переломов со сниженной плотностью костной мозоли, боли в локтевых и коленных суставах, боли в позвоночнике с или без переломов. Прогноз

Таблица 1. Сопоставительные характеристики различных методов денситометрии

Метод	Точность	Мощность облучения (mSv)	Область исследования	Преимущества	Недостатки
DEXA*	1—2%	3	Позвоночник, бедро	Простота, быстрота исследования. Низкое облучение	Одинаковая точность при исследовании трабекулярных и кортикальных зон. Результаты сомнительны при переломах, артрозах
QCT	2—3%	50	Позвоночник	Различия между трабекулярными и кортикальными зонами. Структура	Высокая доза облучения. Результаты сомнительны при переломах позвонков и деформациях
PQCT	0,3—0,9%	0,1	Лучевая кость, малая берцовая кость	Высокая точность. Низкое облучение. Различия между трабекулярными и кортикальными зонами. Структура	Невозможно исследовать позвоночник и бедро

Примечание. Нельзя применять в случаях остеоартрита, сколиоза, ламинэктомии, кальцификации мягких тканей (например, аорты), в месте переломов. Интерпретация результатов DEXA у детей затруднена, что связано с изменением геометрии и размеров костей в процессе роста. Корректное заключение должно учитывать расу, пол, возраст, массу тела и рост пациента.

благоприятен. После завершения пубертата наступает самостоятельное улучшение.

Дифференциальная диагностика несовершенного остеогенеза и идиопатического ювенильного остеопороза представлена в *таблице 4*.

Вторичный остеопороз при хронических заболеваниях многофакториальный. Он может быть обусловлен собственно заболеванием, недостатком инсоляции, иммобилизацией, нарушением питания, недостатком кальция в пище, действием лекарственных препаратов. Заболевания печени и почек сопровождаются нарушением образования активных форм витамина D. Снижение физической активности, длительная иммобилизация, уменьшение мышечной массы приводят к снижению нагрузки на кость, снижается включение минералов в матрикс [25].

В период пубертата нарастание минеральной плотности костей происходит прежде всего в позвонках, в трабекулярной зоне костей, что обусловлено действием эстрадиола и тестостерона. Все условия, ведущие к задержке полового созревания (хронические болезни, гипогонадизм и т.д.), ведут к нарушению формирования кости.

Лечение и профилактика остеопороза строятся на выявлении его генеза (первичный или вторичный), в случае вторичности — выявление первоначального фактора и его устранение (питание, образ жизни, хронические заболевания).

1. Адекватное питание. Диета должна быть богата кальцием, необходимо ограничить фосфаты (конкурирующие с кальцием), которыми богаты зерновые и соя. Требуется ограничение приема натрия, усиливающего экскрецию кальция. Дневное потребление кальция определяется возрастом [26].

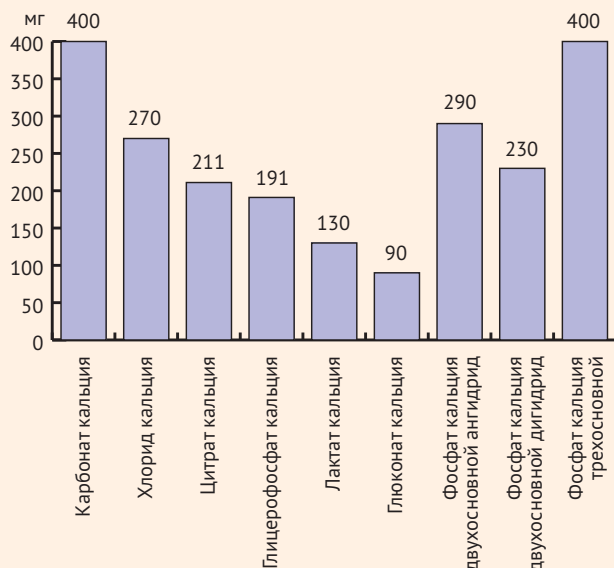
Кальций содержится во многих растительных и животных продуктах, но биодоступность кальция максимальна в молоке и молочных продуктах. Оптимальное потребление кальция достигается за счет пищевых продуктов ежедневного использования, потребления продуктов, обогащенных кальцием, и приема солей кальция. В реальных условиях оптимальным вариантом следует считать рациональное сбалансированное питание и прием препаратов кальция. Но содержание кальция в различных его солях неодинаково.

Если пациент хронически принимает кортикостероиды, необходим дополнительный прием витамина D в дозе 400–800 единиц [27].

2. Общее оздоровление и формирование мотивации к здоровому образу жизни, исключение алкоголя, курения, ограничение кофе.

3. Инсоляция. Ультрафиолетовые лучи — условие адекватного синтеза в коже витамина D из его предшественника —

Рисунок 1. Содержание кальция (мг) на 1 г соли кальция (Л.Я.Рожинская, 1998)



7-дегидрохолестерола. Все, что затрудняет непосредственное облучение кожи (пыль, стекло, одежда), снижает эффективность синтеза витамина D в коже.

4. Физические нагрузки:

- должны быть динамические, а не статические;
- начинаться в препубертате;
- на пределе переносимости по частоте и интенсивности;
- быть регулярными, не менее 30 минут 3–4 раза в неделю;
- сочетаться с адекватным приемом кальция и витамина D3.

Физическая нагрузка ведет не только к повышению минеральной плотности кости, но и к увеличению ее длины. Наиболее благоприятны физические нагрузки против силы тяжести (в т.ч. ходьба, бег). Физические нагрузки, не приводящие к преодолению силы тяжести (велосипед, плавание), мало влияют на минеральную плотность кости. При отсутствии физической нагрузки потеря костной массы происходит

быстро, а при возобновлении нагрузки кость восстанавливается медленно. За 1 неделю иммобилизации теряется только 1% костной массы, но без субституции кальцием и витамином D3 даже при физических нагрузках костная масса восстанавливается не ранее 6–9 месяцев.

Недостаточный эффект физических упражнений чаще наблюдается у девушек и молодых женщин, чем у мужчин. Низкая результативность физических нагрузок объясняется недостаточными интенсивностью, продолжительностью, частотой, плохим питанием или генетическими особенностями индивидуума (в т.ч. и недостатком половых гормонов).

■ **Для профилактики остеопороза и лечения его субклинических вариантов целесообразно применять физиологично действующие соединения. Препаратами выбора являются лекарственные формы, содержащие кальций и витамин D.**

Эффективность физических нагрузок выше в постменопаузальном возрасте, чем у молодых [28].

Но интенсивные физические нагрузки у девушек ведут к аменорее, а последнее — один из определяющих факторов остеопороза.

5. Препараты, стимулирующие формирование кости. *Натрия фторид* — усиливает образование трабекул, но терапевтическая доза очень близка к токсической. В качестве осложнений известна остеомалиция (для предотвращения — назначать одновременно кальций и витамин D), артралгии, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, мелена. *Паратгормон* в больших дозах действует как катаболик, в малых при интермиттирующем приеме — как анаболик. У взрослых применяется в дозе 20 мкг/сут, но достоверных сведений о возможности применения у детей нет.

■ Наиболее оправданно применение комплексных препаратов: кальций + витамин D3 + микроэлементы. В этой группе хорошо зарекомендовал себя Кальцемин, содержащий такие активные вещества, как кальций (кальция цитрат и кальция карбонат) 250 мг, витамин D3 50 МЕ, медь 0,5 мг, цинк 2 мг, бор 50 мкг, марганец 0,5 мг.

6. Препараты, подавляющие реабсорбцию. *Бифосфонаты* уменьшают число остеокластов, опосредованно стимулируют остеобласты. Применение бифосфонатов разрешено у детей с вторичным остеопорозом на фоне хронических заболеваний почек, ювенильного хронического артрита, приема кортикостероидов и т.д. Некоторые препараты этой группы способны вызывать гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит. Оптимальные дозы бифосфонатов у детей еще требуют своего уточнения. *Кальцитонин* подавляет активность остеокластов и оказывает центральный анальгезирующий эффект. Одновременно с ним назначают препараты кальция.

Из всего выше изложенного следует, что применение целого ряда препаратов при лечении остеопороза оправдано только при достаточно выраженной клинической картине, потере большой минеральной массы кости. Для профилактики остеопороза и лечения его субклинических вариантов целесообразно применять физиологично действующие соединения. Препаратами выбора являются лекарственные формы, содержащие кальций и витамин D [29, 30].

Кальций назначается в виде его солей. Наиболее оправданно применение карбоната кальция, в котором содержится максимальное количество (40%) элементарного кальция (рис. 2). Кальция цитрат содержит только 21% элементарного кальция. Лактат кальция содержит 13% элементарного кальция, глюконат кальция — 9%. Суточная доза может

достигать 500 и даже 1 000 мг, должна приниматься вместе с едой. Большие дозы кальция способны вызвать тошноту, поносы или запоры. Наиболее оправданно применение комплексных препаратов: кальций + витамин D3 + микроэлементы. В этой группе хорошо зарекомендовал себя Кальцемин, содержащий такие активные вещества, как кальций (кальция цитрат и кальция карбонат) 250 мг, витамин D3 50 МЕ, медь 0,5 мг, цинк 2 мг, бор 50 мкг, марганец 0,5 мг. Кальций, входящий в состав препарата, является строительным компонентом для костной ткани, регулирует проницаемость стенки сосудов, участвует в регуляции проводимости в синапсах и нейромышечных соединениях, участвует в сократительной активности скелетной и гладкой мускулатуры, является необходимым компонентом для процесса свертывания крови. Кальций представлен в препарате карбонатной и цитратной солями. Карбонат кальция содержит максимальное количество элементарного кальция. Цитрат кальция снижает зависимость биодоступности кальция от состояния слизистой желудочно-кишечного тракта, препятствует образованию камней в мочевыводящей системе даже в случае длительного применения, уменьшает избыточную продукцию паратгормона. Витамин D способствует адекватному усваиванию кальция, участвует в процессах регенерации и построения костной ткани. Цинк является составным компонентом различных ферментов организма (более 200 видов), которые синтезируют протеины и нуклеиновые кислоты, обеспечивая генную экспрессию, регенерацию и рост клеток, и положительно влияет на активность щелочной фосфатазы. Марганец способствует синтезу гликозаминогликанов, потенцирует кальций-сберегающую способность витамина D. Медь участвует в процессах образования эластина, коллагена, способствует остановке деминерализации костных структур. Бор нормализует активность паратгормона.

При необходимости в случаях вторичного остеопороза прием препарата может продолжаться длительно.

При наличии остеопороза денситометрию костей необходимо проводить раз в 1—2 года. Но на фоне приема кортикостероидов денситометрию рекомендуется проводить раз в 6 месяцев.

Заключение. Выявление факторов риска остеопороза — одна из важных задач педиатров. Остеопению и остеопороз легче предупредить, чем лечить. При выраженном остеопорозе костная масса позвонков после 2 лет лечения увеличивается на 5—10%, а шейки бедра — на 5%. Своевременные профилактические мероприятия гарантируют достижение подростками оптимальной минеральной плотности костей, что положительно скажется на качестве жизни в зрелом возрасте, будет способствовать снижению числа переломов.

С учетом особенностей современного питания и образа жизни, распространенности аллергических заболеваний профилактика остеопороза должна начинаться в детском возрасте, комплексно, в т.ч. с применением современных препаратов.

