

Диагностика остеопороза в детском возрасте

Н.Г. Киселева¹, e-mail: kinatta@rambler.ru

Т.Е. Таранушенко^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Н.К. Голубенко², e-mail: ritmolog58@mail.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

Резюме

Остеопороз является одной из значимых проблем педиатрии, что обусловлено многофакторностью и высокой распространенностью данной патологии, особенностями течения заболевания в детском возрасте, а также необходимостью раннего выявления изменений минеральной плотности кости для предупреждения переломов. Особый интерес представляют новые технологии оценки основных показателей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма в костной ткани и их информативность в рутинной клинической практике.

Цель настоящей публикации – представить обобщенные данные по клинико-лабораторным критериям и раннему выявлению остеопороза у детей и подростков.

Остеопороз является системным метаболическим заболеванием скелета, характеризующимся снижением костной массы, микроструктурной перестройкой костной ткани, повышенной хрупкостью и ломкостью костей. В зависимости от патогенетического механизма различают два варианта болезни: первичный (без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани) и вторичный (эндокринный, алиментарный, ятрогенный и др.). Основой заболевания следует считать нарушения баланса между резорбцией кости и остеосинтезом, которые длительное время могут протекать латентно и нередко выявляются случайно при проведении рентгенологического обследования в связи с другой соматической патологией.

Клинические проявления остеопороза у детей условно делят на две группы – внекостные (тканевой дефицит кальция) и костные (снижение минерализации и нарушение архитектоники кости).

В представленном обзоре рассмотрены диагностические критерии остеопороза на основе данных остеоденситометрии (определение минеральной плотности кости), анализа маркеров костного метаболизма (показатели активности остеокластов и остеобластов), оценки минерального обмена (содержание кальция и фосфора в крови, экскреция с мочой), а также дополнительных методов обследования (обеспеченность витамином D, гормональный статус, молекулярно-генетические обследования, рентгенологическая визуализация и др.).

Отдельное внимание уделено важности анамнеза на основе специальной анкеты-опросника, согласно которой наличие одного положительного ответа может свидетельствовать о дефиците кальция и позволяет выделить группы риска по нарушению минерализации костей.

В публикации обозначены основные лабораторные и инструментальные маркеры остеопороза у детей, к которым отнесены изменение Z-критерия более 2 SD (по данным остеоденситометрии), уровень биохимических показателей резорбции и формирования костной ткани (с-концевой-телопептид, оксипролин, остеокальцин, кислая щелочная фосфатаза и др.), повышение экскреции кальция с мочой.

Ключевые слова: остеопороз, фосфорно-кальциевый обмен, ремоделирование кости, диагностика, дети, подростки

Для цитирования: Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте. *Медицинский совет.* 2020;(1):186-193. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis of osteoporosis at an early age

Natalya G. Kiseleva¹, e-mail: kinatta@rambler.ru

Tatyana E. Taranushenko^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2500-8001, e-mail: tetar@rambler.ru

Natalya K. Golubenko², e-mail: ritmolog58@mail.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizana Zheleznyaka St., 660022, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a, Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia

Abstract

Osteoporosis is one of the significant problems of pediatrics, due to numerous factors and the high prevalence of this pathology, the characteristics of the onset of diseases in childhood, as well as the need for early changes in bone mineral density to prevent fractures. Of particular interest are new technologies for assessing the main indicators of phosphorus-calcium metabolism and metabolism in bone tissue and their lack of information in routine clinical practice.

The purpose of this publication is to present generalized data on clinical and laboratory parameters and early detection of osteoporosis in children and adolescents.

Osteoporosis is a systemic metabolic disease of the skeleton, characterized by a decrease in bone mass, microstructural remodeling of bone tissue, increased fragility and fragility. Depending on the pathogenetic mechanism, two types of diseases are distin-

guished: primary (without concomitant pathology or medications that adversely affect bone metabolism) and secondary (endocrine, nutritional, iatrogenic, etc.). The main diseases should be considered a violation of the balance between bone resorption and osteosynthesis, when it can occur for a long time latently and often manifests itself accidentally during an X-ray examination in connection with another somatic pathology.

The clinical manifestations of osteoporosis in children are conditionally divided into 2 groups – extra-bone (tissue calcium deficiency) and bone (decreased mineralization and impaired bone architectonics).

The review presents diagnostic criteria for osteoporosis based on osteodensitometry (determination of bone mineral density), analysis of markers of bone metabolism (exposure to osteoclasts and osteoblasts), assessment of mineral metabolism (calcium and phosphorus in the blood, urinary excretion), and additional research methods (provision with vitamin D, hormonal status, molecular genetic studies, x-ray imaging, etc.).

Special attention is paid to the importance of the anamnesis based on special questionnaires, according to which calcium deficiency can be identified and risk groups for violation of bone mineralization can be identified.

The publications indicate the main laboratory and instrumental markers of osteoporosis in children with a change in the Z-criterion of more than 2 SD (according to osteodensitometry), the level of biochemical parameters of bone resorption and formation (c-terminal-telopeptide, hydroxyproline, osteocalcin, acid alkaline phosphatase), etc.), increased excretion of calcium in urine.

Keywords: osteoporosis, calcium-phosphorus metabolism, bone remodeling, diagnosis, children, adolescents

For citation: Kiseleva N.G., Taranushenko T.E., Golubenko N.K. Diagnosis of osteoporosis at an early age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(1):186-193. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (далее ОП) является одной из значимых проблем современной медицины и занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Это обусловлено многофакторностью данной патологии, поздней верификацией из-за особенностей течения заболевания (длительный латентный период), высокой частотой инвалидизации, а также летальных исходов при повреждении шейки бедра. Прогрессивное увеличение количества пациентов с ОП происходит вследствие омоложения заболевания. Эксперты ВОЗ считают ОП одной из значимых проблем педиатрии. По данным разных авторов, сниженные показатели МПК имеют 38–43% российских детей в возрасте 5–18 лет без сопутствующей соматической патологии (мальабсорбция, гепатит, тиреотоксикоз, СД и др.), а ОП выявлен у 10–11% подростков 14–15 лет и у 5–6% подростков 17–18 лет [1–9]. Указанные обстоятельства определяют актуальность проблемы ОП в детском возрасте, обосновывают необходимость комплексного изучения патогенетических механизмов развития, а также современных лабораторных и инструментальных маркеров нарушения метаболизма в костной ткани.

ОП – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящими к повышенной хрупкости и ломкости костей [4–7, 10–14].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Вид ОП [12]:

1. ПЕРВИЧНЫЙ

1.1. Идиопатический ювенильный ОП (ОП без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани).

1.2. Несовершенный остеогенез.

2. ВТОРИЧНЫЙ

2.1. При эндокринопатиях.

2.2. При дефиците нутриентов.

2.3. При хронических соматических заболеваниях.

2.4. При опухолевых заболеваниях.

2.5. При иммобилизации.

2.6. При приеме медикаментов (ятрогенный).

Международная классификация болезней (МКБ-10)

(нарушения плотности и структуры кости – M80-M85):

- M80. ОП с патологическим переломом.
- M81. ОП без патологического перелома.
- M82. ОП при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- M83. Остеомалация у взрослых.
- M84. Нарушения целостности кости.
- M85. Другие нарушения плотности и структуры кости.

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОПОРОЗА

ОП развивается из-за нарушения баланса между резорбцией кости и остеосинтезом. Основной причиной дисбаланса процессов костного ремоделирования является дефицит кальция и/или витамина D (кроме гиперпаратиреоза, при котором вследствие избыточной продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) активируются остеокласты, а в крови отмечается повышенный уровень кальция). Следует отметить, что у детей латентная гипокальциемия длительное время может быть бессимптомной. Вместе с тем дефицит кальция, даже кратковременный, приводит к повышению секреции ПТГ паращитовидными железами и компенсаторной мобилизации кальция из костного депо в кровяное русло. Помимо дефицита кальция и витамина D, на активность остеобластов и остеокластов оказывают влияние другие факторы (табл. 1).

- **Таблица 1.** Патогенетические механизмы развития первичного и вторичного остеопороза [4, 6, 12–17]
- **Table 1.** Pathogenetic mechanisms of the development of primary and secondary osteoporosis [4, 6, 12–17]

| Заболевание | Основные патогенетические механизмы развития ОП | Влияние на моделирование кости |
|--|--|--|
| 1. ПЕРВИЧНЫЙ ОП | | |
| 1.1. Идиопатический ювенильный ОП | <ul style="list-style-type: none"> • мутация гена VDR • снижение секреции кальцитонина • дефицит активных метаболитов витамина D | <ul style="list-style-type: none"> • ускорение резорбции костной ткани • снижение остеосинтеза |
| 1.2. Несовершенный остеогенез | <ul style="list-style-type: none"> • мутация генов, отвечающих за структуру, синтез или сборку коллагена I типа • дефектный коллаген или недостаточное количество коллагена | <ul style="list-style-type: none"> • нарушение синтеза коллагена остеобластами • периостальная и эндостальная дистрофия |
| 2. ВТОРИЧНЫЙ ОП | | |
| 2.1. Эндокринные заболевания | | |
| Сахарный диабет | <ul style="list-style-type: none"> • дефицит инсулина • гипергликемия • микроангиопатия в костной ткани • иммунное воспаление • дефицит активных метаболитов витамина D • снижение биодоступности кальция, усиление экскреции с мочой | <ul style="list-style-type: none"> • стимуляция активности остеокластов • снижение активности остеобластов, замедление остеосинтеза |
| Гипогонадизм | <ul style="list-style-type: none"> • дефицит половых гормонов (эстрогены у девочек, тестостерон у мальчиков) • относительный дефицит ИФР-1, СТГ • дефицит витамина D • снижение абсорбции кальция в кишечнике | <ul style="list-style-type: none"> • замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани |
| Болезнь/синдром Иценко – Кушинга | <ul style="list-style-type: none"> • избыток кортизола • угнетение секреции ИФР-1, СТГ • снижение кишечной абсорбции и почечной реабсорбции кальция | <ul style="list-style-type: none"> • угнетение функции остеобластов • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани |
| Соматотропная недостаточность | <ul style="list-style-type: none"> • дефицит СТГ (ГР) • дефицит ИФР-1 • снижение уровня активной формы витамина D • снижение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике | <ul style="list-style-type: none"> • снижение активности остеобластов, замедление остеосинтеза |
| Гипертиреоз | <ul style="list-style-type: none"> • избыток тиреоидных гормонов • снижение кишечной абсорбции кальция и фосфора, повышенная экскреция кальция с мочой | <ul style="list-style-type: none"> • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани |
| Гипотиреоз | <ul style="list-style-type: none"> • дефицит тиреоидных гормонов • снижение кишечной абсорбции кальция и фосфора, повышенная экскреция кальция с мочой | <ul style="list-style-type: none"> • снижение функции остеобластов, замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции |
| * На фоне терапии левотироксином натрия. | | |
| Гиперпаратиреоз | <ul style="list-style-type: none"> • избыток ПТГ • гиперкальциемия, гиперкальциурия | <ul style="list-style-type: none"> • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани • нефрокальциноз |
| 2.2. Алиментарный дефицит нутриентов | | |
| Несбалансированное питание, вегетарианство, анорексия | <ul style="list-style-type: none"> • дефицит кальция, витамина D, лактозы, белка | <ul style="list-style-type: none"> • замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции |
| 2.3. Хронические соматические заболевания | | |
| Ревматические заболевания (системные васкулиты, ювенильный дерматомиозит, РА) | <ul style="list-style-type: none"> • системное воспаление, повышение активности провоспалительных цитокинов • микроангиопатия в костной ткани • местный воспалительный процесс в суставах • уменьшение механической нагрузки • усиление катаболических процессов, угнетение синтеза белка • нарушение метаболизма кальция и витамина D (при поражении почек) • ятрогенные нарушения метаболизма кальция и витамина D (ГКС, цитостатики и др.) | <ul style="list-style-type: none"> • угнетение функции остеобластов, замедление остеогенеза • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани |
| Хронические заболевания легких (муковисцидоз, БА и др.) | <ul style="list-style-type: none"> • системное воспаление, повышение активности провоспалительных цитокинов • ятрогенные нарушения метаболизма кальция и витамина D (ГКС) | <ul style="list-style-type: none"> • стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани • угнетение функции остеобластов |
| Заболевания ЖКТ (мальабсорбция, энтеропатии, заболевания желудка, патология печени и поджелудочной железы) | <ul style="list-style-type: none"> • нарушение абсорбции минералов, витамина D, белка • нарушение обмена витамина D | <ul style="list-style-type: none"> • стимуляция активности остеокластов • замедление костного метаболизма |

● **Таблица 1.** (окончание)

● **Table 1.** (end)

| Заболевание | Основные патогенетические механизмы развития ОП | Влияние на моделирование кости |
|--|---|---|
| Заболевания почек (ХПН, тубулопатии) | <ul style="list-style-type: none"> • дефект реабсорбции и экскреции фосфора, белка, кальция • гиперфосфатемия • увеличение секреции ПТГ • снижение синтеза кальцитриола • уменьшение всасывания кальция в кишечнике | <ul style="list-style-type: none"> • повышение активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани |
| 2.4. Опухолевые заболевания | | |
| Лейкоз, лимфома, нейробластома, миеломная болезнь, метастазы в костную ткань | <ul style="list-style-type: none"> • ятрогенные нарушения метаболизма кальция и витамина D (ГКС, цитостатики и др.) • остеолитические метастазы | <ul style="list-style-type: none"> • угнетение функции остеобластов • стимуляция активности остеокластов, преобладание резорбции костной ткани • локальные деструктивные изменения костной ткани |
| 2.5. Иммобилизационный ОП | | |
| Иммобилизация | <ul style="list-style-type: none"> • снижение мышечной активности • уменьшение механической нагрузки • изменение внутрикостных сосудов, уменьшение интенсивности кровотока • уменьшение количества остеобластов • увеличение количества остеокластов | <ul style="list-style-type: none"> • снижение функции остеобластов • повышение активности остеокластов |
| 2.6. При приеме медикаментов (ятрогенный) | | |
| ГКС, антиконвульсанты, цитостатики, антациды с алюминием, ингибиторы протонной помпы, гепарин, фуросемид, тироксин | <ul style="list-style-type: none"> • нарушение метаболизма витамина D в печени • ингибирующее влияние на клеточные функции печени • повышение активности ПТГ • снижение кишечной абсорбции кальция и фосфора, повышенная экскреция кальция с мочой | <ul style="list-style-type: none"> • повышение активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани • замедление костного метаболизма |

Нарушение процессов физиологического моделирования приводит к истончению трабекул и перфорации костных пластинок в губчатой части кости и появлению резорбционных полостей в кортикальной части. Снижение костной массы, нарушение микроархитектоники и развитие порозности костной ткани приводят к повышенной хрупкости кости, появлению «молчащих» микропереломов и высокому риску низкоэнергетических переломов [2, 6, 12].

Известно, что процессы ремоделирования наиболее активно происходят в трабекулярной части кости, поэтому первые признаки ОП появляются в костях, состоящих преимущественно из трабекулярной ткани (тела позвонков и дистальные отделы длинных костей) [6].

По данным литературы, кроме генерализованного ОП, встречается локальное снижение костной массы. Местный (локальный) ОП обусловлен нарушением кровообращения, возникающим при иммобилизации (перелом, неврит, ожог и др.) или физической перегрузке конечности (перегрузка одной конечности из-за нарушения функции другой) [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Известно, что ОП длительное время может протекать латентно [6]. Эксперты ВОЗ называют это заболевание безмолвной эпидемией.

Нередко признаки ОП выявляются случайно при проведении планового рентгенологического обследования в связи с другой патологией (рентгенография позвоночника при нарушении осанки, оценка костного возраста при задержке роста и др.). Следует отметить, что рентгенологические изменения появляются при снижении костной массы

уже на 30–35% и свидетельствуют о поздней верификации патологии. У взрослых пациентов в большинстве случаев первым проявлением болезни является перелом костей.

В детском возрасте клинические проявления ОП можно условно разделить на две группы – внекостные (тканевой дефицит кальция) и костные (снижение минерализации и нарушение архитектоники кости).

1. Внекостные проявления ОП:

- изменения ногтей (ломкость, слоистость),
- ломкость, повышенное выпадение волос,
- множественный кариес, изменения эмали зубов,
- повышенная утомляемость мышц спины в положении стоя или сидя,
- парестезии, боли в икроножных мышцах и/или подергивания мышц голени.

2. Костные проявления ОП:

- нарушения осанки, искривления позвоночника, сутулость, кифоз, кифосколиоз, сглаженность лордоза в поясничном отделе,
- замедление темпов роста и/или уменьшение показателя роста стоя (снижение высоты тел позвонков),
- ноющие преходящие боли в спине и/или ногах после физической нагрузки, реже – в руках,
- боли в позвоночнике, болезненность при пальпации и перкуссии позвонков («корешковый» синдром),
- боли в крупных суставах (коленных, голеностопных, тазобедренных) и костях таза при нагрузках и в покое без признаков воспаления и гуморальной активности,
- отставание костного возраста от паспортного,
- патологические низкоэнергетические переломы костей (при незначительной или минимальной травме или при физической нагрузке).

Наиболее типичные переломы при ОП:

- тело позвонков (компрессионные переломы),
- шейка бедра,
- область вертелов бедренной кости,
- дистальный отдел лучевой кости,
- проксимальный отдел плечевой кости.

3. Дополнительные симптомы при несовершенном остеогенезе [18]

I тип, легкий, недеформирующий

- голубые склеры
- умеренная деформация конечностей
- гипермобильность суставов
- компрессионные переломы позвонков
- может быть задержка роста, тугоухость, несовершенный дентиногенез

II тип, перинатальный, летальный

- внутриутробные переломы
- тяжелое поражение скелета
- выраженные деформации конечностей
- нарушение минерализации костей черепа
- ризомелия (укорочение и утолщение плеч и бедер)
- висцеральные грыжи
- легочная недостаточность

III тип, тяжелый, деформирующий

- короткие искривленные конечности
- короткое туловище
- тяжелый сколиоз
- несовершенный дентиногенез
- белые или голубые склеры
- внутриутробные и перинатальные переломы
- задержка роста
- гиперпластические костные мозоли

IV тип, деформирующий, средней тяжести

- рахитоподобные изменения метафизов при рождении, в последующем – линии склероза в метафизах
- умеренные деформации скелета
- несовершенный дентиногенез
- голубые склеры
- умеренная задержка роста
- кальцификация межкостных мембран предплечья и голени
- гипертрофические костные мозоли

V тип, деформирующий, средней тяжести

- вариабельный фенотип
- белые склеры
- кальцификация межкостных мембран предплечья
- дислокации головки лучевой кости
- нормальный дентин
- гиперпластическая костная мозоль

VI тип, деформирующий, гиперостеоидный

- умеренная задержка роста
- белые склеры
- нормальный дентин
- раннее начало переломов
- накопление остеоида в местах переломов
- остеомаляция при биопсии
- плохой ответ на терапию бифосфонатами

VII тип, деформирующий

- внутриутробные переломы

- ризомелия
- соха вага
- белые или голубые склеры
- нормальный дентин
- напоминает клинику несовершенного остеогенеза III типа *VIII тип, тяжелый*
- тяжелые деформации, выраженная задержка роста
- выраженная деминерализация скелета
- длинные фаланги
- платиспондиллия
- сколиоз, расширение метафизов
- белые склеры *IX–XV типы*
- грубая задержка роста
- короткие искривленные конечности
- серые или голубые склеры

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

1. Оценка минеральной плотности кости (остеоденситометрия)

Виды денситометрии:

- рентгеновская абсорбциометрия (моноэнергетическая, двухэнергетическая),
- ультразвуковая костная денситометрия,
- фотонная абсорбциометрия (однофотонная, двухфотонная),
- количественная КТ.

«Золотой стандарт» диагностики – DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) позволяет измерять минеральную плотность костной ткани осевого и периферического участков скелета [1–7, 12–15]. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, используется для ранней диагностики ОП и выявляет даже 2–5% потери костной массы [5, 14].

Показания к проведению денситометрии [3].

Абсолютные показания:

- Более одного перелома костей в течение года.
- Перелом проксимального отдела бедренной кости, позвоночника, проксимального отдела плечевой кости, дистального метаэпифиза лучевой кости.
- Выраженная остеопения или ОП по результатам ультразвуковой денситометрии.
- Отставание локального костного возраста от паспортного > 2 лет.

Относительные показания:

- Низкая масса тела (сниженный показатель ИМТ).
- Анамнез (риск развития ОП).
- Остеопения по результатам УЗ-денситометрии.
- ОП у ближайших родственников.

Помимо диагностики ОП, костная денситометрия используется для контроля лечения (оценка динамики МПК на фоне проводимой терапии).

2. Оценка маркеров костного метаболизма (ремоделирования кости)

Биохимические маркеры остеоформирования отражают активность остеобластов и остеокластов, коррелиру-

ют с показателями костного метаболизма и используются для диагностики и контроля эффективности проводимой терапии ОП.

Показатели костной резорбции (активность остеокластов):

- С-концевой телопептид (β -CrossLaps) в крови или в суточной моче,
- экскреция с мочой оксипролина и/или дезоксипиридинолина.

Показатели активности формирования кости (активность остеобластов):

- остеокальцин,
- кислая ЩФ (специфический костный изофермент),
- пропептид человеческого коллагена 1-го типа (P1NP).

Наиболее часто в педиатрической практике используют определение уровня С-концевого телопептида, остеокальцина и костной ЩФ.

С-концевой телопептид. Известно, что процесс резорбции кости происходит под действием ферментов протеаз, секретируемых остеокластами. Под действием протеаз происходит деградация молекулы коллагена с образованием низкомолекулярных фрагментов (С-концевые и N-концевые телопептиды, пиридинолин, пептиды коллагена и др.), которые поступают в кровоток, затем в почки и печень, где расщепляются до микромолекул и выводятся с мочой. Наиболее информативными маркерами резорбции кости у детей являются С-концевые телопептиды [5, 6].

Остеокальцин – неколлагеновый белок костного матрикса, синтезируется остеобластами и отражает активность остеосинтеза. Уровень остеокальцина постепенно нарастает с раннего детского возраста и достигает максимальных значений в пубертатном периоде [5, 6].

Концентрация С-концевых телопептидов и остеокальцина у детей коррелирует со скоростью роста, повышаясь в периоды интенсивного вытяжения (в 5–6 лет и в пубертатном периоде). Поэтому для адекватной оценки состояния костного метаболизма и согласованности процессов ремоделирования в период физиологического ускорения темпов роста целесообразно одновременное определение маркеров активности и остеобластов, и остеокластов.

Костная щелочная фосфатаза. Традиционно в клинической практике при патологии костной системы используют показатель общей щелочной фосфатазы (ЩФ). Следует отметить, что ЩФ представлена несколькими изоферментами: костным (50%), почечным, печеночным, кишечным и плацентарным. Все эти фракции циркулируют в кровяном русле и отражают содержание общей ЩФ [6].

Для оценки костного метаболизма необходимо определять костную ЩФ, т. к. только этот изофермент принимает участие в минерализации костного матрикса и отражает метаболическую активность остеобластов.

По данным литературы, концентрация костной ЩФ коррелирует с уровнем ионизированного кальция крови, а динамика ее содержания в крови характеризует изменение состояния МПК [6].

3. Оценка минерального обмена

1.1. Содержание кальция (не связанный с белками и общий) и фосфора в крови.

Известно, что в сыворотке крови кальций содержится в виде нескольких фракций: связанный с цитратными ионами, связанный с альбумином и не связанный с альбумином (ионизированный). Суммарно они отражают показатель общего кальция. Наиболее информативным является уровень ионизированного кальция, т. к. данная фракция напрямую контролируется ПТГ, кальцитонином и кальцитриолом и наиболее точно отражает состояние кальциевого обмена [4, 6, 15].

Сывороточный неорганический фосфор также представлен несколькими фракциями (связанный и не связанный с альбумином, связанный с натрием, кальцием и магнием), но в клинической практике наиболее часто используют определение общего показателя.

Следует отметить, что при ОП уровень кальция и фосфора крови находится в пределах нормальных значений. Исключение составляет ОП, обусловленный гиперпаратиреозом, для которого характерны гиперкальциемия и гипофосфатемия.

1.2. Суточная экскреция кальция с мочой.

По мнению ряда авторов, определение экскреции кальция с мочой используют для оценки всасывания кальция в кишечнике. Снижение этого показателя указывает на дефицит витамина D, приводящий к нарушению абсорбции минералов в ЖКТ (табл. 2). При ОП экскреция кальция с мочой повышается.

● **Таблица 2.** Снижение минеральной плотности кости у детей оценивают по Z-критерию

● **Table 2.** Reduction in bone mineral density in children is assessed in terms of Z-scores

| Значение Z-критерия, SD* | Стадия ОП |
|--------------------------|------------------------|
| до 1,0 | норма (здоровая кость) |
| от 1,0 до 2,5 | остеопения |
| более 2,5 | ОП |

Z-критерий – отклонение индивидуального значения от средневозрастной нормы у детей соответствующего пола и возраста.

* SD (Standart Deviation) – стандартное отклонение от возрастной нормы.

1.3. Кальций-креатининовый индекс в разовой порции утренней мочи.

ККИ – это концентрация кальция по отношению к концентрации креатинина в моче [19]. Согласно литературным данным, ККИ не зависит от количества кальция, поступившего с пищей, и является информативным показателем, достоверно отражающим резорбцию костной ткани [6].

1.4. Канальцевая реабсорбция фосфата.

Показатель, достоверно отражающий экскрецию фосфора с мочой, в норме составляет 83–95%.

$$\text{канальцевая реабсорбция фосфата} = \frac{[1 - (\text{фосфор мочи} / \text{фосфор крови}) / (\text{креатинин мочи} / \text{креатинин крови})]}{\times 100\%}$$

4. Дополнительные методы обследования

4.1. Исследование уровня витамина D (25-OH-D₃) в сыворотке крови (табл. 3).

4.2. Гормональные обследования (паратгормон, ИРФ-1, половые гормоны, тиреоидные гормоны и др.) проводятся по показаниям для исключения/подтверждения эндокринопатий.

4.3. Исследование микроэлементного состава волос. Согласно данным литературы, у детей установлена корреляция состояния МПК и содержания микроэлементов в волосах (медь, марганец, цинк, бор), поэтому дефицит микроэлементов может отражать снижение МПКТ и выявлять высокий риск ее формирования [8].

4.4. Молекулярно-генетические исследования – ген VDR, гены коллагена 1-го типа и др. (табл. 4).

4.5. УЗИ паращитовидных желез (при подозрении на гиперпаратиреоз).

4.6. Гистоморфометрическое исследование биоптата из крыла подвздошной кости (при неясности генеза ОП).

4.7. КТ позвоночника.

4.8. Рентгенография костей скелета для выявления компрессионных, «безмолвных» переломов.

Рентгенологические изменения позвоночника при ОП:

- снижение высоты тел позвонков,
- платиспондилия,
- двояковогнутость тел позвонков,
- клиновидная деформация позвонков,
- «рыбьи позвонки»,
- повышение прозрачности тел позвонков,
- грыжи Шморля.

5. Опросник для выявления риска дефицита кальция

Сведения из анамнеза, которые позволяют заподозрить у ребенка дефицит кальция [20]:

- Ежедневный пищевой рацион у ребенка содержит ме-

● **Таблица 3.** Оценка обеспеченности витамином D [20]

● **Table 3.** Vitamin D status assessment [20]

| | нг/мл | нмоль/л |
|---|--------|---------|
| Дефицит | <20 | <50 |
| Недостаточность | 21–30 | 51–75 |
| Адекватный уровень | 30–100 | 75 |
| Уровень с возможным проявлением токсичности | >100 | >250 |
| Абсолютно токсичный уровень | >200 | >500 |

● **Таблица 4.** Тип наследования и генетический дефект при несовершенном остеогенезе [18]

● **Table 4.** Mode of inheritance and genetic defect in imperfect osteogenesis [18]

| Тип остеогенеза | Ген | Режим наследования |
|-----------------|---|--|
| I | COL1A1 | аутосомно-доминантный |
| II | COL1A1 и COL1A2 | аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный |
| III | COL1A1 и COL1A2, SRTAP, LEPRE1, PPIB | аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный |
| IV | COL1A1 и COL1A2 | аутосомно-доминантный |
| V | IFITM5 | аутосомно-доминантный |
| VI | SERPINF1 | аутосомно-рецессивный |
| VII | SRTAP, LEPRE1 | аутосомно-рецессивный |
| VIII | SRTAP, LEPRE1 | аутосомно-рецессивный |
| IX - XV | PPIB, SERPINH1, FBK10, SP7/Osterix, BMP1, TMEM38B, Wnt1 | аутосомно-рецессивный |

нее 3–4 молочных продуктов (стакан молока, йогурт, творог, сыр).

- Ребенок нерегулярно получает яйцо и рыбу, в т. ч. жирные сорта.
- Интенсивно выпадают и/или секутся волосы.
- Слоятся или ломаются ногти.
- Отмечаются изменения зубов (тусклая эмаль, множественный кариес, кариес начался с коренных зубов).
- Рахит в раннем возрасте протекал с выраженными изменениями в костях.

Даже один положительный ответ «да» может свидетельствовать о наличии дефицита кальция у ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлены доступные и информативные показатели, позволяющие выделить группы риска и своевременно диагностировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. Вместе с тем методология обследования при ОП у детей и подростков остается предметом научного поиска и требует дальнейшего совершенствования.

Поступила / Received 15.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2019
Принята в печать / Accepted 20.01.2020

Список литературы

1. Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганнисян М.Г. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):112–120. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120.
2. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
3. Тыртова Д.А., Эрман М.В., Тыртова Л.В., Ивашикина Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;11(2):164–173. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12792336>.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ТОРУ ПРЕСС; 2015. Режим доступа: https://www.rflbr.ru/rffi/ru/books/o_1955515.
5. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. (ред.). *Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)*: в 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
6. Рожинская Л.Я. *Системный остеопороз: практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издатель Мокеев; 2000.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Остеопороз: клинические рекомендации МЗ РФ*. М., 2016. Режим доступа: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
8. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков. *Педиатрия*. 2012;91(1):67–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17308025>.
9. Щеплягина Л.А., Самохина Е.О., Сотникова, Е.Н., Круглова И.В. Эффективность пищевой

- профилактики нарушений роста в дошкольном возрасте. *Педиатрия*. 2008;87(3):68–72. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=290§ion=2122>.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Л. и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России*. М.: ПедиатрЪ; 2017. 152 с.
 - Дедов И.И., Петеркова В.А. (ред.). *Руководство по детской эндокринологии*. М.: Универсум Паблишинг; 2006. 600 с.
 - Брук Чарльз Г.Д., Браун Розалинд С. (ред.). *Руководство по детской эндокринологии*. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2018/12/Q0010240.pdf>.
 - Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Режим доступа: <https://www.rosm-edlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
 - Петеркова В.А., Коровина Н.А. (ред.). Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей, диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа Союза педиатров России. М.; 2006. Режим доступа: <https://www.grweb.ru/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf>.
 - Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(38):42–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485862>.
 - Платицына Н., Болотнова Т. Остеопороз и хроническая obstructивная болезнь легких: факторы риска, особенности сочетанного течения. *Врач*. 2014;(11):48–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22527437>.
 - Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической obstructивной патологией легких.
 - Медицинский совет. 2013;(11):54–57. doi: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57.
 - Белова Н.А., Костик М.М., Булгаев Д.С. и др. *Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию помощи пациентам с несовершенным остеогенезом*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-osteogenesis.pdf>.
 - Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Щеплягина Л.А. Оценка обеспеченности кальцием детей подросткового возраста с высокой активностью кариеса. *Российская стоматология*. 2013;(2):31–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2013/2/032072-6406201326>.
 - Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. *Остеопороз у детей*. М.: Медпрактика; 2005. 50 с.

References

- Klyuchnikov S.O., Kravchuk D.A., Ogannisyayn M.G. Osteoporosis in children and its relevance for pediatric sports medicine. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrii*. 2017;62(3):112–120. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120.
- Maltsev S.V., Mansurova G.S. Reduced Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(5):573–578. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
- Tyrtova D.A., Erman M.V., Tyrtova L.V., Ivashikina T.M. Osteoporosis in childhood and adolescence – the state of problem. *Vestnik Sankt-petersburgskogo universiteta = Vestnik of Saint Petersburg University*. 2009;11(2):164–173. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12792336>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D: paradigm shift*. Moscow: TORU PRESS; 2015. (In Russ.) Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955515.
- Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. (Ed.). *Physiological basis of growth and development among children and adolescent (theoretical and clinical issues): in 2 V. 2nd ed., updated and revised*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)
- Rozhinskaya L.Ya. *Systemic osteoporosis: a practical guide*. 2nd ed., updated and revised. Moscow: Izdatel Mokeev; 2000. (In Russ.)
- Dedov I.I., Melnichenko G.A. (Ed.). *Osteoporosis: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow, 2016. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
- Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorobyova A.S., Kuznetsova O.A. Microelementosis as a factor in the development of osteopenia in adolescents. *Pediatriya = Pediatrics*. (In Russ.) 2012;91(1):67–75. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17308025>.
- Shcheplyagina L.A., Samokhina E.O., Sotnikova E.N., Kruglova I.V. Effectiveness of nutrition in the prevention of growth disorders at preschool age. *Pediatriya = Pediatrics*. (In Russ.) 2008;87(3):68–72. Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=290§ion=2122>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bоровик T.L. et al. *National program on optimization of vitamins and minerals status in children in Russia*. Moscow: PEDIATR; 2017. 152 p. (In Russ.)
- Dedov I.I., Peterkova V.A. (ed.). *Handbook of pediatric endocrinology*. Moscow: Universum Publishing; 2006. 600 p. (In Russ.)
- Brook Ch.G.D., Braun R.S. (ed.). *Handbook of pediatric endocrinology*. Trans. from Eng under ed. V.A. Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2018/12/Q0010240.pdf>.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A. (ed.). *Endocrinology: national guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.) Available at: <https://www.rosm-edlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
- Peterkova V.A., Kоровина N.A. (ed.). Calcium deficiency and osteopenic disorders in children, diagnosis, treatment, prevention: scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow; 2006. (In Russ.) Available at: <https://www.grweb.ru/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf>.
- Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseeva O.G. Contribution of trace elements (copper, manganese, zinc, boron) to bone health: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. (In Russ.) 2013;(38):42–49. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485862>.
- Platitsyna N., Bolotnova T. Osteoporosis and chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, specific features of its combined course. *Vrach = The Doctor*. 2014;(11):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22527437>.
- Shaporova N.L., Trofimov V.I. Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. (In Russ.) 2013;(11):54–57. doi: 10.21518/2079-701X-2013-11-54-57.
- Belova N.A., Kostik M.M., Buklaev D.S. et al. *Federal clinical guidelines (protocol) for providing medical care to patients with osteogenesis imperfecta*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-osteogenesis.pdf>.
- Kisel'nikova L.P., Alekseeva I.A., Shcheplyagina L.A. The estimation of calcium availability for the adolescent children with high caries activity. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian Stomatology*. 2013;(2):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2013/2/032072-6406201326>.
- Kоровина N.A., Tvorogova T.M., Gavrushova L.P., Zakharova I.N. *Osteoporosis in children*. Moscow: Medpraktika; 2005. 50 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Киселева Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: kinatta@rambler.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: tetar@rambler.ru

Голубенко Наталья Константиновна, заведующая лабораторией, краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а; e-mail: ritmolog58@mail.ru

Information about the authors:

Natalya G. Kiseleva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Paediatrics, Institute for Graduate Studies, Federal State-funded Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: kinatta@rambler.ru

Tatyana E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Paediatrics, Institute for Graduate Studies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: tetar@rambler.ru

Natalya K. Golubenko, Head of Laboratory, Krai State Budgetary Health Care Institution “Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health”; 2a, Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; e-mail: ritmolog58@mail.ru