

УДК 616.71-007.234-036-053.2

СТАТИНОВА Е.А., ОМЕЛЬЧЕНКО Р.Я., ВАСКОВСКАЯ Л.С., СОХИН С.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

Резюме. Бс ледние 15 лет остеопороз считался недетской болезнью, но в настоящее время он рассматривается как одна из значимых проблем педиатрии, касающихся детей обоих полов и любого возраста. В Украине, как и во всем мире, остеопороз представляет собой одну из важных проблем практического здравоохранения из-за постоянного увеличения частоты его встречаемости (количество основных остеопоротических переломов увеличилось с 2004 по 2009 год на 12,3 %). Рассмотрено влияние различных факторов на возникновение остеопороза у детей, который в подавляющем большинстве случаев является вторичным процессом и развивается как осложнение определенного, уже имеющегося у ребенка заболевания. Сложности состоят и в том, что остеопороз у детей и подростков длительно протекает латентно, на субклиническом уровне и диагностируется, как правило, только после переломов. Отмечено, что для предупреждения развития остеопороза при соматических заболеваниях необходимо проведение профилактических мероприятий, направленных на своевременное выявление характерных симптомов поражения костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, костная ткань, вторичный остеопороз.

По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз (ОП) среди неинфекционных заболеваний занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета [7]. По определению ведущих исследователей этой проблемы, рост заболеваемости ОП назван «безмолвной эпидемией», что подчеркивает не только масштаб, но и коварную малосимптомность этого заболевания, затрудняющую его распознавание на ранних стадиях. Сегодня в мире насчитывается около 250 миллионов человек, страдающих от ОП, многие из них сталкиваются с самым грозным проявлением заболевания — переломами, осложняющими далекозашедшие стадии заболевания. Актуальность социально-экономической и медицинской проблем подчеркивается не только увеличением частоты случаев остеопоротических изменений у детей как одного из проявлений различных заболеваний, но и трудностями при лечении и реабилитации больных ОП, осложненным переломами костей. В связи с этим мероприятия, направленные на раннюю диагностику, выявление групп риска и профилактику ОП, будут способствовать улучшению здоровья детского населения.

Костная ткань представляет собой динамическую систему, которая проходит последовательно три стадии: постепенное нарастание массы, пе-

риод стабилизации и физиологическое уменьшение плотности кости. В течение жизни происходят процессы разрушения старой кости и образования новой, что составляет цикл ремоделирования костной ткани, регулируемый различными факторами: кальцийрегулирующими (паратиреоидный гормон, кальцитонин, активный метаболит витамина D₃ — кальцитриол) и другими гормонами (глюкокортикоиды (ГКС), андрогены надпочечников и иные половые гормоны, тироксин, соматотропный гормон, инсулин), ростовыми и местными факторами, которые продуцируются костными клетками (простагландины и др.). Нарушение продукции или взаимодействия указанных факторов приводит к развитию патологических процессов в костной ткани [6].

По данным Л.Я. Рожинской (2000), первичный ОП является наиболее распространенным и составляет 85 %, на долю вторичного приходится 15 % случаев. Клинические проявления первичного ювенильного ОП могут быть заметны при рождении либо возникают в раннем возрасте, пре-

© Статинова Е.А., Омельченко Р.Я., Васковская Л.С., Сохин С.А., 2013

© «Травма», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

пубертатном періодах. Основой ювенильного ОП является снижение образования костного матрикса и дисбаланс в цикле ремоделирования между минерализацией и резорбцией костной ткани [1]. А.А. Павловой (2009) при исследовании биохимических маркеров ремоделирования костной ткани у больных ювенильным ОП было выявлено усиление процесса резорбции при активации формирования костного матрикса. В ходе исследования было установлено, что у детей, страдающих ювенильным ОП, увеличена активность щелочной фосфатазы (ЩФ), характеризующая процесс образования кости, а также активность костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ). Травма костей способствует активации процессов костеобразования, стимуляции роста кости в длину, увеличению синтеза коллагена I типа, пролиферации остеобластов, в результате чего повышается активность ЩФ и КЩФ, увеличивается активность кислой фосфатазы и тартрат-резистентной кислой фосфатазы. Таким образом, у детей, страдающих первичным ОП, выявлены активные процессы резорбции костной ткани за счет увеличения активности кислой и тартрат-резистентной фосфатаз.

К развитию ОП в детском возрасте может приводить функциональное ослабление некоторых вариантов генов при воздействии различных экзогенных факторов в пренатальном периоде (гипоксическо-ишемическое поражение плода, нарушения транспорта кальция в системе «мать — плацента — плод», остеопения, хронические заболевания и вредные привычки у матери), раннем детском возрасте (нерациональное вскармливание, недоношенность, многоплодная беременность, дефицит ультрафиолетового облучения), у детей старшего возраста и подростков (нерациональное питание, малая физическая активность, соматические заболевания, курение, злоупотребление алкоголем) и применение ряда медикаментозных препаратов [2].

А.П. Крысь-Пугач и соавт. (2010), наблюдая за структурно-функциональным состоянием костной ткани в детском и подростковом возрасте, определили, что наиболее четкими признаками ОП при рентгеновском исследовании являются: снижение плотности кости, истончение кортикального слоя, «клиновидные», «рыбьи» позвонки, участки патологической перестройки. Наиболее выраженное снижение плотности костной ткани наблюдается у больных с несовершенным остео- и хондрогенезом, врожденными формами остеоидистрофии [1].

Наиболее часто вторичный ОП проявляется в результате стероидного поражения костной ткани, при воздействии избыточного количества глюкокортикостероидов и/или их высокой эндогенной гиперпродукции (болезнь или синдром Иценко — Кушинга) [3]. ГКС блокируют всасывание кальция в кишечнике, под их влиянием снижается синтез активного метаболита витамина D₃ и повышается экскреция кальция с мочой за счет ингибирования

тубулярной реабсорбции [11]. Все это приводит к гипокальциемии и компенсаторному повышению уровня паратгормона за счет активизации функций околотитовидных желез. Увеличение содержания паратгормона способствует усилению процесса резорбции и потере костной ткани. Имеются данные о непосредственном влиянии ГКС на клетки остеобластического ряда. Кортикостероиды ингибируют не только активность остеобластов и синтез коллагена, но и превращение преостеобластов в остеобласты, усиливают почечную экскрецию и уменьшают канальцевую реабсорбцию фосфора и кальция. По данным Н. Nielsen et al. (2008), прием 40 мг преднизолона в течение 5 дней приводит к увеличению экскреции кальция с мочой в 2 раза, при этом уменьшается количество половых гормонов, обладающих анаболическим действием, что может способствовать развитию ОП. Уже в первые 6–12 месяцев приема высоких доз ГКС может наблюдаться потеря до 15 % костной массы, в большей степени в поясничном отделе позвоночника [3]. По данным Р. Sambrook и G. Jones (2007), при наблюдении за больными гломерулонефритом, получавшими ГКС, развитие ОП имело индивидуальные особенности, что было обусловлено прежде всего генетическими факторами, которые определяют особенности метаболизма ГКС и состояние рецепторов витамина D. На возникновение осложнений гормональной терапии и степень их выраженности влияли характер заболевания ребенка и метаболические нарушения, свойственные данной болезни. Таким образом, применение ГКС приводит к развитию ОП за счет увеличения скорости резорбции костной ткани без компенсаторного роста костеобразования.

Медиаторы системы иммунитета (цитокины и факторы роста) играют существенную роль в локальной регуляции процессов ремоделирования костной ткани [16]. Нарушение баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов лежит в основе развития хронического воспаления и ОП при системных заболеваниях. Провоспалительные цитокины играют ведущую роль в регуляции локальных и системных воспалительных реакций, принимают непосредственное участие в синтезе и активации остеокластов. Интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-11 выполняют роль факторов роста предшественников остеокластов и оказывают опосредованный эффект на резорбцию костной ткани, в то время как ИЛ-1β, фактор некроза опухоли (ФНО) стимулируют этапы созревания остеокластов [7]. В настоящее время большое внимание уделяется оксиду азота (NO) как одному из мощных медиаторов воспаления, принимающих участие в регуляции резорбции костной ткани. Доказано, что в низких концентрациях NO стимулирует костную резорбцию, индуцированную ИЛ-1β и ФНО, в высоких — ингибирует костную деструкцию зрелыми остеокластами. По данным D. Evans и S. Ralston (2006), наблюдаемое умеренное увели-

чение NO крови при ревматоидном артрите (РА) в большинстве случаев проявляется выраженной резорбцией костной ткани. Генерализованный ОП при РА развивается на более поздних стадиях заболевания и рассматривается как совокупность хронического воспаления, ограничения физической активности и ускоренного остеокластогенеза, что приводит к выраженной декомпенсации костной ткани. Н.Н. Кузьминой и соавт. (2008) при наблюдении более 700 детей, больных ювенильным РА, выявлено развитие ОП в виде спондилопатии у 25 % больных, получавших пульс-терапию ГКС, и у 7,4 % детей, принимавших не более 0,5 мг/кг/сут преднизолона внутрь. ОП при системной красной волчанке (СКВ) у детей встречается нечасто, при этом отсутствуют корреляционные связи между степенью выраженности ОП и тяжестью иммунопатологического процесса, интенсивностью глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии [13]. В связи с этим в литературе обсуждается вопрос о существовании антирезорбтивных механизмов, компенсирующих негативное воздействие на костную ткань медиаторов воспаления, терапевтических мероприятий, дефицита витамина D и др. По данным Т. Novaggio et al. (2007), одним из защитных антирезорбтивных механизмов является гиперпродукция катакальцина (особого пептида), опосредованно ингибирующего костную резорбцию и участвующего в обмене фосфора и кальция. Скорость развития ОП при системных заболеваниях у детей различна и в среднем составляет для ювенильного РА 3 месяца, СКВ — 6 месяцев, дерматомиозита — 2 месяца, системной склеродермии — 1 год [5]. Таким образом, в развитии вторичного ОП на фоне воспалительного процесса при системных заболеваниях значительную роль играет как нарушение синтеза иммунных медиаторов, так и использование ГКС и базисных противоревматических препаратов (метотрексат, циклоспорин А и др.).

Патология почек как фактор риска развития вторичного ОП занимает одно из ведущих мест. Наиболее выраженные нарушения метаболизма костной ткани наблюдаются при хронической почечной недостаточности (ХПН). Больные с ХПН подвержены влиянию тех же факторов, которые приводят к развитию ОП у лиц с нормальной функцией почек, однако действие этих факторов усугубляется тяжелыми нарушениями минерального и костного обмена, развивающимися у больных с ХПН [15]. При ХПН обычно имеет место не только ОП, но и более сложная костная патология (остеомалация, фиброзный остейт, остеосклероз). По данным исследований С.О. Мазуренко (2009), у больных с ХПН до начала лечения и с аллотрансплантатом изменения чаще выявлялись в позвонках в виде дефицита минеральной плотности кости (МПК) (44,3 и 76,2 % случаев соответственно), остеопении (32,8 и 42,5 % случаев) и ОП (17,2 и 38,6 % случаев соответственно). У больных с терминальной ХПН, получа-

ющих гемодиализ, дефицит МПК чаще выявлялся в костях предплечья — в 57,7 % случаев, остеопении и ОП — в 33 и в 37,8 % случаев соответственно. У детей с ХПН выраженный ОП возникает при нарушении всех звеньев гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, снижении клубочковой фильтрации, ретенции фосфатов и снижении в крови ионизированного кальция [12].

По данным Л.Я. Рожинской (2006), остеопатия имеет место в 50–70 % случаев при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и недостаточном употреблении в пищу кальцийсодержащих продуктов. Нарушение процессов всасывания в ЖКТ, обусловленное заболеваниями желудка, кишечника, печени и желчевыводящих путей, способствует нарушению обмена витамина D и его метаболитов, мальабсорбции кальция. Нарушения костеобразования у детей, которые наблюдаются при энтеропатиях различного генеза (экссудативная энтеропатия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, целиакия) и тяжелых заболеваниях печени (хронический активный гепатит, билиарный цирроз), объясняются нарушением абсорбции витамина D, поступающего с пищей, потерей витамина D с калом и мочой, нарушением связывания витамина D и его метаболитов желчными кислотами, повреждением механизма 25-гидроксилирования витамина D в печени, анорексией [8]. Е.Б. Волкова и соавт. (2009), изучая влияние особенностей питания на развитие ОП в детском возрасте, доказали, что недостаточное употребление в пищу кальцийсодержащих продуктов приводит к нарушению осанки в 73,9 % случаев, сколиозу — в 30,4 %, укорочению одной из конечностей — в 17,3 %, кософоксированному положению таза — в 21,7 %, плоскостопию — в 30,4 %, а также к снижению мышечной силы, выносливости, переломам ключиц, конечностей и позвоночника.

Наиболее значимыми звеньями патогенеза рахита, течение которого сопровождается развитием ОП и остеомалацией, являются: нарушение образования холекальциферола в коже, фосфорно-кальциевый дисбаланс в печени и почках, дефицит витамина D в пищевом рационе [4]. Важную роль играет ранняя диагностика ОП при рахитоподобных первичных генетически детерминированных заболеваниях, таких как витамин-D-резистентный рахит, витамин-D-зависимый рахит, болезнь де Тони — Дебре — Фанкони, почечный канальцевый ацидоз. Витамин-D-резистентный рахит (гипофосфатемический рахит, фосфат-диабет) — наследственное заболевание, клиника которого обусловлена в первую очередь нарушением фосфорно-кальциевого обмена. При 1-м и 2-м вариантах наследования фосфат-диабета снижена реабсорбция фосфатов в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперфосфатурии, гипофосфатемии и развитию рахитоподобных изменений костей, резистентных к обычным дозам витамина D. Выраженный ОП отмечается при третьем варианте фосфат-диабета,

при котором кроме гипофосфатемии выявляется и гипокальциемия, что, вероятно, обусловлено снижением абсорбции в кишечнике или нарушением метаболизма витамина D. Витамин-D-зависимый рахит — наследственное заболевание, в основе которого лежит энзимный дефект метаболизма витамина D. Рентгенологически при данном заболевании определяются выраженные рахитоподобные изменения, системный ОП. Болезнь де Тони — Дебре — Фанкони (глюкозаминофосфат-диабет) — наследственная тубулопатия, при которой снижена реабсорбция в канальцах глюкозы, аминокислот и фосфора, нарушается реабсорбция бикарбонатов, обмен кальция, калия и натрия, развивается ацидоз. Рентгенологически выявляют рахитоподобные изменения костей с общим ОП, возможны переломы костей. Остеопатия при данной патологии является следствием гипофосфатемии, гипокальциемии и метаболического ацидоза, а также вторичных общих метаболических нарушений. Синдром, подобный болезни де Тони — Дебре — Фанкони, может быть вторичным при некоторых других заболеваниях (цистиноз, гепатолентикулярная дегенерация). Почечный канальцевый ацидоз — наследственное заболевание (тубулопатия), при котором снижена способность почек подкислять мочу вследствие нарушения ацидогенеза в дистальных канальцах почек или нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах с развитием метаболического ацидоза. Нарушение обмена кальция и наличие ацидоза приводят к развитию ОП и остеомалации, нефрокальцинозу. Лечение первичных генетически детерминированных заболеваний представляет сложную задачу, оно направлено на коррекцию обмена и терапии ОП.

Среди наследственных заболеваний соединительной ткани, в клинической картине которых выявляются признаки изменения костной ткани, наибольший удельный вес имеют синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса и несовершенный остеогенез. Основными изменениями скелета при синдроме Марфана являются истончение и усиленный рост костей в длину, сколиоз, плоскостопие, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки. L. Kolhermeire et al. (2007) при обследовании детей в возрасте от 9 до 17,5 года с синдромом Марфана обнаружили достоверное снижение плотности костной ткани и явления остеопении у всех исследуемых, была установлена корреляция между плотностью костной ткани и возрастом, ростом и уровнем полового развития больных детей. H. Kuivaniemi et al. (2004) обращают внимание на склонность к переломам у пациентов с синдромом Элерса — Данлоса. При этом у больных наряду со снижением плотности костной ткани определялись аномалии структуры самой кости. К группе тяжелых наследственных болезней соединительной ткани, встречающихся в педиатрической практике, относится несовершенный остеогенез. Общими и

характерными клиническими признаками несовершенного остеогенеза являются частые патологические переломы. При врожденной форме ребенок рождается с деформациями конечностей в результате внутриутробных переломов. При поздней форме переломы появляются позже и в старшем возрасте. Течение заболевания у детей, которые родились с внутриутробными переломами и у которых переломы начались с 3–5-летнего возраста, может быть легким (редкие переломы) и более тяжелым (частые множественные переломы).

Таким образом, наиболее распространенными факторами риска развития ОП у детей являются: длительное применение ГКС, системные заболевания, болезни почек и ЖКТ, нарушение иммунной регуляции, рахит и рахитоподобные генетически детерминированные заболевания, наследственные болезни соединительной ткани. Для предупреждения развития ОП при воздействии вышеописанных факторов необходима ранняя диагностика остеопоротических изменений у детей, проведение профилактических мероприятий, направленных на своевременное выявление характерных симптомов поражения костной ткани.

Список литературы

1. Baroncelli G.I. *Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application* // *Pediatr. Res.* — 2008. — Vol. 63. — P. 220-228.
2. Binkley T.L. *Methods for measurement of pediatric bone* / T.L. Binkley, R. Berry, B.L. Specker // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2008. — Vol. 9. — P. 95-106.
3. Leonard M.B. *Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease* // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 119, Suppl. 2. — P. S166-S174.
4. Беляева Л.М. *Рахит и остеопении в педиатрической практике* / Л.М. Беляева, Е.Г. Неверов, Е.А. Колупаева // *Мед. новости.* — 2008. — № 14. — С. 17-22.
5. Васильева Т.Г. *Патогенетические аспекты остеопении при ювенильных артритах* / Т.Г. Васильева, Ф.Ф. Антоненко // *Педиатрия.* — 2007. — Т. 86, № 6. — С. 123-128.
6. *Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей* / А.А. Баранов [и др.] // *Российский педиатрический журнал.* — 2002. — № 3. — С. 7-12.
7. Воробьева А.С. *Остеопения у подростков: фокус на элементный гомеостаз* / А.С. Воробьева, И.Н. Захарова, Т.М. Творогова // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — № 1. — С. 45-49.
8. Горина Ю.В. *Остеопения при муковисцидозе у детей и принципы ее коррекции* / Ю.В. Горина, О.И. Симонова // *Российский педиатрический журнал.* — 2008. — № 2. — С. 37-43.
9. Жерносок В.Ф. *Дефицит кальция, остеопороз и их коррекция у детей и подростков* / В.Ф. Жерно-

- сек, Т.П. Дюбова // Мед. панорама. — 2007. — № 14. — С. 53-58.
10. Костик М.М. Оценка костного метаболизма у детей с хроническими артритами / М.М. Костик, И.М. Воронцов, В.И. Ларионова // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 3. — С. 90-95.
 11. Костылева М.Н. Профилактика дефицита кальция у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 76-81.
 12. Кузнецова Г.В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.09; Гос. учреждение Науч. центр здоровья детей РАМН. — М., 2009. — 25 с.
 13. Нарушение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника /
 - Е.А. Яблокова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 56-61.
 14. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика / П.В. Новиков. — М.: Триада-Х, 2006. — 336 с.
 15. Фаламеева О.В. Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте на популяционном уровне: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 22 с.
 16. Храмова С.Н. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани (сообщение 1) / С.Н. Храмова, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журн. — 2005. — № 2. — С. 25-29.
 17. <http://osteoporosis-rus.webzone.ru/>

Получено 26.09.13 □

Статінова О.А., Омельченко Р.Я., Васковська Л.С., Сохін С.О.
Кафедра неврології і медичної генетики Днівецького національного медичного університету ім. М. Горького

Statinova Ye.A., Omelchenko R.Ya., Vaskovskaya L.S., Sokhin S.A.
Dep of ment & Neurolgy and Genetic & Infect Dis of the National Medical University of Dniepropetrovsk

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ТА ЭКЗОГЕННЫХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ В ДІТЕЙ (огляд літератури)

ROLE OF ENDOGENOUS AND EXOGENOUS FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN CHILDREN (Literature Review)

Резюме. Останні 15 років остеопороз вважався недитячою хворобою, але в даний час він розглядається як одна із значущих проблем педіатрії, що стосується дітей обох статей і будь-якого віку. В Україні, як і в усьому світі, остеопороз є однією з важливих проблем практичної охорони здоров'я внаслідок постійного збільшення частоти його зустрічальності (кількість основних остеопоротичних переломів збільшилася з 2004 по 2009 рік на 12,3 %). Розглянуто вплив різних чинників на розвиток остеопорозу в дітей, що в переважній більшості випадків є вторинним процесом і розвивається як ускладнення певного, уже наявного в дитини захворювання. Складнощі полягають і в тому, що остеопороз у дітей і підлітків тривало перебігає латентно, на субклінічному рівні і діагностується, як правило, тільки після переломів. Відмічено, що для запобігання розвитку остеопорозу при соматичних захворюваннях необхідне проведення профілактичних заходів, направлених на своєчасне виявлення характерних симптомів ураження кісткової тканини.

Ключові слова: остеопороз, кісткова тканина, вторинний остеопороз.

Summary. For the last 15 years osteoporosis was considered as non-typical for children, but it is currently regarded as one of the most significant problems of pediatrics, concerning the children of both sexes and all ages. In Ukraine, as elsewhere in the world, osteoporosis is one of the important problems of practical healthcare due to the constant increase in its occurrence (the number of major osteoporotic fractures increased from 2004 to 2009 by 12.3 %). We considered the influence of various factors on the development of osteoporosis in children, which in most cases is a secondary process and develops as a complication of certain already existing disease in a child. The difficulty is in the fact that osteoporosis in children and adolescents has long latent period, at subclinical level, and is being diagnosed usually only after fractures. It is noted that for the prevention of osteoporosis in somatic diseases, preventive measures aimed at early detection of the characteristic symptoms of bone lesions are necessary.

Key words: osteoporosis, bone tissue, secondary osteoporosis.