

СТРАТИФІКАЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ОСТЕОПЕНІ В ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Фролова Т.В., Охалкіна О.В., Терещенкова І.І., Коліушко К.Г.

Харківський національний медичний університет

Резюме. В роботі на основі проведеного багатофакторного аналізу серед 120 факторів генеалогічного, біологічного, сімейного анамнезу, соціально-бытових умов проживання дитини, клінічних, фенотипічних ознак дисплазії зв'язочної тканини, а також показателів процесів колагеноутворення виявлені найбільш інформативні фактори високого ризику розвитку остеопенії у дітей з порушенням фібриллогенезу. Установлено, що при наявності у дитини поліорганної соматичної патології, вираженого астеничного телослов'язування та патологічних порушень з боку біохімічних маркерів обміну колагену (оксипролін, ІІІ фракція глюкозамінглікансульфатів) ризик формування остеопенії становить 98,8%, що необхідно враховувати при веденні пацієнтів з дисморфогенезом зв'язочної тканини.

Ключові слова: діти, остеопенія, недиференційована дисплазія зв'язочної тканини, фактори ризику.

Вступ. Проблема недиференційованої дисплазії зв'язочної тканини (НДСТ) викликає останнім часом велику зацікавленість лікарів у зв'язку з її широкою поширеністю, різноманітністю проявів і прогресуванням форм, які несвоєчасно діагностуються [1, 2]. Так, за даними різних авторів, частота виявлення синдрому НДСТ складає від 26 до 80% [4, 5]. При цьому від 74 до 85% дітей шкільного віку мають окремі ознаки НДСТ [6]. Одними з найбільш частих проявів НДСТ, які реєструються у 80% випадків, є різноманітні диспластикозалежні зміни кісткової тканини (КТ) [7], які мають тяжкий перебіг і виражені косметичні дефекти, що обумовлює не тільки медичну, але й соціальну значимість, погіршуючи якість життя й психоемоційний стан хворих, серед яких переважають діти пре- й пубертатного віку. Доведено, що в патогенезі кісткових проявів НДСТ насамперед лежить неповноцінність колагену І типу. Це може призводити до недостатнього включення солей кальцію й фосфору в матрикс кістки, що у свою чергу супроводжується зниженням міцності КТ з подальшим формуванням відповідних ускладнень [8, 9].

Таким чином, враховуючи високу поширеність НДСТ, зростання числа структурно-функціональних порушень КТ, недостатню мінералізацію й ремоделювання КТ у дітей із НДСТ, негативний вплив різноманітних чинників навколишнього середовища, вона безумовно є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

Мета дослідження – визначення найбільш впливових факторів ризику формування остеопенії

у дітей шкільного віку з недиференційованою дисплазією зв'язочної тканини.

Матеріал та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 720 дітей (311 хлопчиків і 409 дівчаток) з діагностованим та біохімічно підтвердженим синдромом НДСТ віком 9–16 років, які знаходились під наглядом у Харківському міському лікувально-діагностичному центрі метаболічних захворювань кісткової тканини в дітей. У 98,7% дітей із НДСТ були виявлені диспластикозалежні зміни кістково-м'язової системи, серед яких найчастіше зустрічаються різні види порушення постави (80,7%), плоска стопа (57,2%), сколіотична деформація хребта (46,5%), деформації грудної клітини (42,1%), порушення прикусу (37,6%) та викривлення носової перегородки (18,75%) та синтропія цих постуральних порушень.

Структурно-функціональний стан КТ (СФС КТ) оцінювали за методом ультразвукової денситометрії на апараті “Sonost 2000” (Корея) із проведенням подальшого аналізу показників з урахуванням регіональних стандартів [10].

При оцінці СФС КТ за показниками ультразвукової денситометрії встановлено, що в 62,1% дітей із НДСТ має місце зниження індексу міцності КТ, вони склали основну групу. При цьому, в 43,8% із цих дітей діагностовано остеопенію (ОП) І ступеня тяжкості, в 47,5% – ОП ІІ ступеня та у 8,7% дітей – ОП ІІІ ступеня тяжкості. У групу порівняння увійшли діти із НДСТ без порушень СФС КТ (37,9% дітей).

До об'єму дослідження увійшло 120 факторів генеалогічного, біологічного, сімейного анамнезу, соціально-побутових умов мешкання дитини, клінічних, зокрема фенотипічних ознак НДСТ, серед яких було проведено градацію факторів ризику щодо формування ОП. Фактори ризику вивчали із застосуванням методу порівняльного аналізу на підставі достовірних відмінностей у основній групі та групі порівняння шляхом обчислення коефіцієнтів відносного та атрибутивного ризику (ВР, АР) та показників відношення шансів (ВШ) [11].

Градація коефіцієнтів ВР, АР та показника ВШ згідно значень їх величин, які віддзеркалюють ступінь ризику, проводили на підставі сигмальних відхилень. Низький ступінь ризику формування ОП у дітей із НДСТ визначався у випадках величин $X-1S$, середній – $X\pm 1S$ та високий ступінь ризику – при значеннях $X+1S$.

Дослідження виконані з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дитини в обстеженні.

Результати та їх обговорення

На підставі достовірних відмінностей медико-біологічних та соціально-гігієнічних, диспластикозалежних та клінічних ознак у дітей основної групи та групи порівняння із 120 (100%) факторів було відібрано 58 ($48,3\pm 3,6\%$), які мають найбільш високу інформаційну цінність. За 62 ($51,7\pm 4,0\%$) факторами, які залишилися, статистично достовірних відмінностей встановлено не було, що дозволило виключити їх з подальшого дослідження. Саме це забезпечило проведення більш поглибленого статистично достовірного пошуку найбільш вагомих та інформативних предикторів формування високого ризику розвитку ОП у дітей НДСТ.

На підставі визначення значень ВР було виявлено 14 факторів високого ступеня ризику ($ВР > 6,0$) формування ОП у дітей із НДСТ, які включали вік матері на момент народження дитини понад 40 років ($ВР = 8,76$), обтяжений сімейний анамнез (за НДСТ) з боку 2 батьків ($ВР = 10,75$) або одного з батьків ($ВР = 7,53$), вживання матер'ю під час вагітності міцних алкогольних напоїв ($ВР = 7,94$), мешкання дитини в екологічно несприятливих районах ($ВР = 7,12$), наявність у дитини синтропії 4 або більше ($ВР = 8,09$), 3 ($ВР = 6,94$) та 2 ($ВР = 6,22$) диспластикозалежних вісцеральних захворювань, наявність у дитини гіпермобільності суглобів (не менше 6 балів за шкалою Бейтона) ($ВР = 7,88$), наявність постуральних порушень ($ВР = 7,44$), астенична статура

в дитини зі збільшенням лінійного зросту більш ніж на 2 сигмальних відхилення ($ВР = 9,10$), наявність гіпереластозу шкіри ($ВР = 8,36$), а також біохімічних маркерів неповноцінності процесів колагеноутворення: підвищення добової екскреції оксипроліну більш ніж на 50% ($ВР = 11,04$) та зниження ІІІ фракції глюкозамінглікансульфатів ($ВР = 8,00$).

Середній ступінь відносного ризику щодо формування ОП у дітей із НДСТ ($ВР$ від 2,50 до 6,00) мали 36 факторів, до низького ступеня ризику ($ВР < 2,50$) віднесли 8 факторів. Показник ВР визначає відносну значущість тих або інших показників, а за числовими значеннями ВР неможливо проводити точну оцінку впливу ознаки/фактора на здоров'я дитячої популяції.

З метою об'єктивізації здобутої інформації та визначення цінності факторів ризику щодо формування ОП у дітей з порушенням фібрилогенезу використовували коефіцієнти АР. Саме цей показник відображає пропорцію всіх несприятливих факторів, які очікуються серед окремої дитячої популяції (в нашому дослідженні – діти із НДСТ), що підвищує їх точність. Величини АР віддзеркалюють частку випадків формування ОП серед пацієнтів з наявністю синдрому НДСТ, що виникає під впливом тих чи інших факторів та знаходиться в прямій залежності від ступеня ризику.

На підставі проведеного аналізу встановлено, що в дітей з наявністю синдрому НДСТ високий ризик розвитку ОП ($АР > 47,9\%$) слід очікувати у тих, що мають 10 факторів ризику, тобто 4 фактори (з когорти факторів ВР) були відсіяні із групи найбільш впливових. Більшість факторів високого ризику (8 із 10) стосуються особливостей клінічного перебігу диспластичного синдрому, а саме: наявність у дитини синтропії 4 або більше ($АР = 68,0$), 3 ($АР = 55,4$) та 2 ($ВР = 51,3$) диспластикозалежних вісцеральних захворювань, наявність у дитини гіпермобільності суглобів (не менше 6 балів за шкалою Бейтона) ($ВР = 57,5$), наявність постуральних порушень ($АР = 67,6$), астенична статура в дитини зі збільшенням лінійного зросту на більш ніж 2 сигмальних відхилення ($АР = 59,1$), а також біохімічних маркерів неповноцінності процесів колагеноутворення: підвищення добової екскреції оксипроліну більш ніж на 50% ($АР = 81,4$) та зниження ІІІ фракції глюкозамінглікансульфатів ($АР = 78,9$), а також 2 факторів, які стосуються соціально-сімейного анамнезу: обтяжений сімейний анамнез за НДСТ з боку

2 батьків ($AP=50,3$) та мешкання дитини у екологічно несприятливих районах ($AP=49,8$).

До факторів середнього атрибутивного ризику (AP від 30,8 до 47,9) щодо порушень СФС КТ у дітей із НДСТ увійшло 42 фактори, які вивчалися. Найбільш низький атрибутивний ризик щодо формування ОП ($AP<30,8$) мали 6 факторів, переважно сімейного та акушерського анамнезу.

Наступним кроком з метою підвищення прогнозування формування остеопенічних порушень у дітей із НДСТ було вчислено показник ВШ. Градація показників ВШ була проведена на підставі сигмальних відхилень. Згідно встановлених величин ВШ було виявлено 7 факторів високого ступеня ризику розвитку ОП у дітей з порушенням фібрилогенезу ($VШ>9,98$), які насамперед характеризують особливості й тяжкість перебігу диспластичного процесу: наявність у дитини синтропії 4 або більше ($VШ=15,6$) та 3 ($VШ=12,1$) диспластикозалежних вісцеральних захворювань, наявність у дитини гіпермобільності суглобів (не менше 6 балів за шкалою Бейтона) ($VШ=10,3$), наявність постуральних порушень ($VШ=13,8$), астенічна статура в дитини зі збільшенням лінійного зросту більш ніж на 2 сигмальних відхилення ($VШ=12,7$), а також біохімічні маркери неповноцінності процесів колагеноутворення: підвищення добової екскреції оксипроліну більш ніж на 50% ($VШ=19,6$) та зниження ІІІ фракції глікозамінглікансульфатів ($VШ=18,7$). 51 фактор середнього ступеня ризику розвитку ОП визначили у дітей з порушенням фібрилогенезу за показником відношення шансів ($VШ$ від 2,01 до 9,98). Фактори низького ризику в даному випадку ($VШ<2,01$) не визначено.

З використанням розрахованих показників та урахуванням ступеня ризику розвитку ОП у дітей із НДСТ за величинами ВШ та коефіцієнту AP усі обстежені діти були розподілені відповідно на 3 групи: група дітей низького, підвищеного (середнього ступеня) та високого ступеня ризику щодо формування порушень СФС КТ, що дало можливість остаточно визначити найбільш інформативні чинники остеопенічних порушень на тлі неповноцінно сформованого колагену. Для цього проведено визначення сукупності високого ступеня ризику розвитку ОП за значеннями AP та ВШ. При порівняльному аналізі збіг високого ступеня ризику розвитку ОП у дітей з наявністю синдрому НДСТ встановлено за 4 факторами: наявність у дитини синтропії 4 або більше диспластикозалежних соматичних захворювань, астенічна статура в дитини зі збільшенням лінійного зросту більш ніж на 2 сигмальних відхилен-

ня, показники обміну колагену: підвищення добової екскреції оксипроліну більш ніж на 50% та зниження ІІІ фракції глікозамінглікансульфатів. Середній ступінь ризику розвитку ОП у цієї групи пацієнтів, що розрахований за допомогою порівняльного збігу коефіцієнтів AP та ВШ, відзначився збігом відповідно за 53 факторами.

Таким чином, на підставі багатопротиповного аналізу встановлені найбільш вагомі фактори ризику щодо формування остеопенічних порушень у дітей з наявністю синдрому НДСТ, а саме: наявність у дитини поліорганної соматичної патології, астенічна статура в дитини зі збільшенням лінійного зросту більш ніж на 2 сигмальних відхилення, патологічні зміни показників обміну колагену (підвищення добової екскреції оксипроліну та зниження ІІІ фракції глікозамінглікансульфатів), що дозволяє вже при скринінговому обстеженні цієї групи пацієнтів з високим ступенем достовірності (98,8%) прогнозувати порушення СФС КТ, а за неможливості проведення денситометричного обстеження, на підставі біохімічних маркерів процесів колагеноутворення проводити превентивну профілактику ОП, що сприятиме запобіганню розвитку остеопорузу в майбутньому.

Висновки

1. У 62,1% дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини має місце зниження індексу міцності кісткової тканини.

2. Високий ступінь відносного ризику щодо формування остеопенії в дітей із НДСТ мають дані сімейного анамнезу (вік матері на момент народження дитини понад 40 років, обтяжений анамнез на НДСТ з боку 1 або 2 батьків, вживання матер'ю під час вагітності міцних алкогольних напоїв, мешкання дитини у екологічно несприятливих районах), клінічні характеристики перебігу диспластичного процесу (наявність у дитини диспластикозалежних вісцеральних захворювань, гіпермобільності суглобів, постуральних порушень, астенічна статура, наявність гіпереластозу шкіри), а також біохімічні маркери неповноцінності процесів колагеноутворення за показниками оксипроліну та ІІІ фракції глікозамінглікансульфатів.

3. Серед факторів високого атрибутивного ризику щодо формування остеопенії в дітей із НДСТ найбільш вагомими є особливості клінічного перебігу диспластичного синдрому, а також 2 фактори, які стосуються соціально-сімейного анамнезу.

4. При наявності в дитини поліорганної соматичної патології, астенічної статури та патологіч-

них змін показників обміну колагену (оксипролін та ІІІ фракції глюкозамінглікансульфатів) з високим ступенем достовірності (до 98,8%) дозволяє вже при скринінговому обстеженні цієї групи пацієнтів прогнозувати порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини на тлі НДСТ.

Література

1. *Омельченко Л.І., Николаенко В.Б.* Дисплазия соединительной ткани у детей // *Doctor*. – 2004. – №1. – С. 44–47.
2. *Маколкин В.И., Подзолков В.И. и др.* Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии. // *Тер. архив*. – 2004. – №11. – С. 77–80.
3. *Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А.* Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. // *Вопросы совр. педиатрии*. – 2005. – №4 (1). – С. 50–56.
4. *Симоненко В.Б., Дулин П.А., Панфилов Д.Н. и др.* Соединительнотканые дисплазии (наследственные коллагенопатии). // *Клин. мед.* – 2006. – №6. – С. 62–68.
5. *Кадурин Т.И., Шестакова М.Д., Эрман Л.В.* Наследственная дисплазия соединительной ткани (MASS-синдром) у ребенка. // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. – 2006. – №5. – С. 45–46.
6. *Клеменов А.В.* Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. / М: Информтех; 2006. – 120 с.
7. *Рой І.В., Улещенко В.А., Вовк М.М. та ін.* Дисплазія сполучної тканини як передумова виникнення сколіозу у дітей. // *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. – 2004. – №1. – С. 45–49.
8. *Щеплягина Л.А., Храмова С.Н.* Биохимические маркеры метаболизма костной ткани. // *Рос. педиатрический журнал*. – 2007. – №1. – С. 28–29.
9. *Лыскина Г.А., Голованова Н.В.* Коррекция минеральной плотности костной ткани при системных заболеваниях соединительной ткани у детей. // *Врач*. – 2007. – №1. – С. 28–32.
10. *Фролова Т.В., Шкляр С.П.* Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини дітей та підлітків за результатами ультразвукової денситометрії. // *Метод. рек. МОЗ та АМН України: Х*. – 2006. – 16 с.
11. *Петров В.И., Недогада С.В.* Основы доказательной медицины для практических врачей. – М.: 2009. – 208 с.

STRATIFICATION OF RISK FACTORS RELATED TO FORMATION OF OSTEOPENIA IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Frolova T.V., Okhapkina O.V.,
Tereshchenkova I.I., Koliushko K.H.

Kharkiv National Medical University

Introduction. Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is still a persisting problem. One of the most frequent manifestations of UCTD (80% cases) is various dysplasia-dependent changes of bone tissue, the pathogenesis of which is based on Type I collagen deficiency, accompanied by reduced strength of bone tissue with further formation of the relevant complications.

Purpose: to define the most influential risk factors related to the formation of osteopenia derangements in school-aged children with undifferentiated connective tissue dysplasia.

Material and research methods. We have examined 720 9–16 year old children with UCTD. Locomotor system pathology was found in 98.7% children. The structural-functional state of bone tissue was evaluated with the help of “Sonost 2000”. The densitometry found that 62.1% children with UCTD have osteopenia, they forming the main group. The comparison group included 37.9% children with UCTD without derangements of the structural-functional state of bone tissue.

The scope of the research included 120 factors of genealogical, biological, family anamnesis, social conditions of a child’s habitation, clinical and phenotypical signs of UCTD. The analysis have been conducted on the basis of reliable differences in the main and comparison groups by calculating coefficients of relative and attributive risk (RR, AR) and indices of odds ratio (OR). The research has been carried out according to the international bioethical standards.

Results and their discussion. Taking into account the reliable differences, we selected 58 (48.3%) factors having the greatest informational value. Having defined RR values, we found 14 high risk factors (RR>6.0) related to the formation osteopenia in children with UCTD: a mother at the time of giving birth to a child was 40 years old (8.76), aggravated family anamnesis relating to UCTD in both (10.75) or one of the parents (7.53), mother’s having strong alcoholic drinks during pregnancy (7.94), child’s residence being in the ecologically unfavourable regions (7.12), child’s having syntropy of four or more somatical diseases (8.09), or of 3 (6.94) and 2 (6.22) somatical illnesses, joints hypermobility (7.88), postural disturbances (7.44), asthenical body (9.10), skin hyperelastosis (8.36), as well as biochemical markers: increase in daily excretion of oxyproline by more than 50% (11.04) and reduction in III fraction of glucosamineglican sulphates (8.00). The average hazard of RR was characterized by 36 factors, the low risk hazard (RR<2.50) was characterized by eight factors.

With regard to AR, a high risk of osteopenia development (AR>47.9%) should be expected in children with ten risk factors, that is four factors (among RR factors) were eliminated. Most high risk factors (8 out of 10) concern the peculiarities of the clinical course of dysplastic syndrome and 2 factors related to the social and family anamnesis. The average AR factors included 42 factors. The lowest AR (AR<30.8) was characterized by six factors, predominately those related to the family and obstetrical anamnesis.

Pursuant to the established OR values, we have found seven high risk factors of osteopenia development in children with UCTD (OR>9.98) characterizing the clinical course of dysplastic process and biochemical markers. Fifty one factors had the average risk hazard. There were no low risk factors found.

Considering the totality of high risk factors of osteopenia development according to AR and OR values we determined four most influential factors: child’s having syntropy of four or more somatical diseases, asthenical body and collagen exchange indicators.

Hence, the very screening examination of this group of patients with high reliability (98.8%) makes it possible to predict derangements of the structural-functional state of bone tissue on the basis of the risk factors found.

Key words: children, osteopenia, undifferentiated connective tissue dysplasia, risk factors.