

© Гириш Я. В., 2003

Я.В. Гириш

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЙ-D₃ НИКОМЕД ПРИ ПОРАЖЕНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Кафедра детских болезней № 1 Омской государственной медицинской академии; Центральная научно-исследовательская лаборатория; Областная детская клиническая больница г. Омск, г. Омск, РФ

Чрезвычайно важной проблемой сахарного диабета (СД) 1-го типа остается быстрое развитие осложнений со стороны всех органов и систем организма, которые определяют качество жизни, а часто и прогноз у этой категории пациентов [1]. Возникновение СД в детском возрасте приводит к тому, что к пубертатному периоду 68% детей имеют множественные сосудистые осложнения, к числу которых относится и потеря костных минеральных компонентов с дальнейшими изменениями костной ткани [1, 2]. Анализ структуры осложнений СД в старших возрастных группах показал высокий удельный вес поражений нижних конечностей с развитием синдрома диабетической стопы, который начинает формироваться уже в подростковом возрасте [2—4]. Возможность развития малообратимых нарушений костной ткани определяет необходимость решения вопроса ранней диагностики и поиска оптимальных способов коррекции этого грозного осложнения.

Нами проведено открытое, контролируемое, проспективное, когортное исследование на базе кардио-эндокринологического отделения областной детской клинической больницы. Биохимическая часть исследований проведена в Центральной научно-исследовательской лаборатории г. Омск. Наблюдали 42 пациента с СД 1-го типа (23 девочки и 19 мальчиков), средний возраст $12 \pm 2,5$ года. Все дети имели тяжелую форму СД в фазе субкомпенсации, подтвержденную диабетическую остеоартропатию в анамнезе и получали инсулинотерапию по интенсифицированной схеме в средней суточной дозе $0,75 \pm 0,06$ Ед/кг массы тела.

Степень компенсации диабета оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови, который определяли на биохимическом анализаторе «Humalyzer, 2000» с использованием наборов фирмы «Human» (Германия).

Больные были распределены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания и выраженности осложнений, в зависимости от вариантов терапии. 1-ю группу составили 22 ребенка, получавшие дополнительно в лечении диабетической остеоартропатии препарат Кальций-D₃ Никомед на фоне основной терапии (инсулинотерапия, препараты, улучшающие реологические свойства

крови, антиоксиданты) и физиотерапии (магнито-терапия, парафинолечение, ультразвук, ЛФК) на измененные суставы и нижние конечности. Кальций-D₃ Никомед назначали в дозе 2 таблетки 2 раза в день в течение 30 дней. 1 таблетка препарата содержит 500 мг элементарного кальция и 200 МЕ холекальциферола, что обеспечивает его эффективное всасывание. Прием только витамина D без кальция, как и кальция без витамина D, не оказывает столь положительного влияния на костный метаболизм, как сочетание этих двух компонентов. 2-я группа (20 человек) получала основную терапию и комплекс физиотерапевтических процедур без дополнительного приема препаратов кальция и витамина D. Учитывая, что к основным направлениям профилактики развития остеопоретического поражения костной ткани относятся правильное питание и физическая активность, в обеих группах детей проводили коррекцию этих двух составляющих. Контрольную группу составили 15 человек без эндокринной патологии, находившихся на обследовании по поводу нарушений сердечного ритма.

Критериями включения в исследование было установление у детей сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) скрининговым методом (в дистальном отделе лучевой кости) согласно критериям ВОЗ (Z-критерий менее $-1,0$) [3, 4].

Клинический контроль включал осмотр и оценку степени поражения суставов исходно, в ходе лечения, непосредственно после окончания курса терапии, а также через 3 и 6 месяцев, динамику болевого синдрома, роста и массы тела пациентов. Учитывая, что из всех вариантов поражения костной ткани при СД у детей наиболее часто выявлялись ограничения подвижности суставов (ОПС) кистей рук [5, 6], больным в качестве скринингового метода предлагалось сложить ладонные поверхности кистей на всем протяжении и поднять локти так, чтобы предплечья образовывали прямую линию («поза праведника»). Диагноз ОПС основывался на клиническом осмотре кистей рук и других суставов. Для описания диабетической остеоартропатии использовали классификацию Бринка—Штаркмана [6]: стадия 0 — нарушений нет; стадия I — утолщение кожи; стадия II — нарушение разгибания мизинцев; стадия III — двустороннее поражение других пальцев; стадия IV — поражение пальцев и кистей; стадия V — поражение пальцев, кистей и других суставов. Для документирования степе-

ни диабетического поражения пальцев рук применяли снятие отпечатков кисти и стопы с активно и пассивно разогнутыми пальцами.

Объем биохимических исследований включал в себя определение активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция (Са) и неорганического фосфора (Р), ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови, протеинограмму, а также уровней паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и остеокальцина (ОК) 4-кратно на этапах наблюдения. Исследование уровней ПТГ, КТ и ОК проводили иммуноферментным методом на базе ЦНИЛ. Определение Са и Р в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе «Humalyzer, 2000» с использованием наборов фирмы «Human» (Германия). Ионизированный Ca^{2+} в сыворотке крови определяли с помощью жидкостно-мембранных электродов на анализаторе газов крови «SIBA-CORNING». Активность ЩФ фиксировали наборами «Diasom» фирмы «Human» (Германия).

Статистическую обработку результатов осуществляли методами параметрической и непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента, U-тест Манна—Уитни) с помощью прикладных статистических программ STATISTICA for Windows 5,0, Statsoft, Inc.

При исследовании костной системы детей, страдающих СД в течение $5 \pm 1,5$ лет, наиболее часто определялось ОПС кистей рук (в 78,5%) в сочетании со склеродермоподобными изменениями и без них. В первую очередь выявляли ограничение подвижности метакарпально-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов V пальцев кистей рук. Процесс в кистях рук носил двусторонний, реже односторонний характер и распространялся от V пальца радиально. Достаточно редко выявлялись ограничения подвижности локтевых суставов (7,27%), шейного отдела позвоночника (5,45%), суставов стоп (7,27%). При определении «костного возраста» были отмечены два варианта состояний: отставание «костного» возраста от хронологического встречалось в

13% случаев, тем не менее у 17% детей имело место соответствие «костного» возраста и паспортного при клинических признаках задержки роста (менее 3-го перцентиля, согласно номограммам для детей данного возраста и пола).

При диабетическом поражении суставов в ранние сроки нарушается разгибание мизинцев, проявляются изменения кожи кистей: она становится сухой, восковидной, утолщается и уплотняется — склеродермоподобный синдром с изменениями в периартикулярных тканях. ОПС является результатом взаимодействия метаболических, генетических и средовых факторов, но ведущее значение в механизмах развития ОПС отводится длительному воздействию гипергликемии с химической модификацией структуры коллагена, вследствие гликирования и окисления [7, 8].

В исследуемых группах проводили оценку степени компенсации углеводного обмена с учетом уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который характеризовался достаточно высоким уровнем — $9,2 \pm 1,3\%$, что явилось отражением неудовлетворительной компенсации СД и показало прямую корреляционную зависимость с выраженностью изменений опорно-двигательного аппарата детей и подростков.

В детской возрастной группе поражения костной ткани только начинают формироваться, поэтому важно начать адекватную комплексную терапию как можно в более ранние сроки. С целью коррекции фосфорно-кальциевого обмена дополнительно в лечении детей с диабетической остеоартропатией использовали кальций-содержащий препарат Кальций- D_3 Никомед, учитывая его достаточно высокую активность и экономическую доступность.

Таблица 1

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у наблюдаемых больных

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Группы наблюдения			
		до лечения		после лечения	
		1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)
Са общий, ммоль/л	$2,34 \pm 0,026$	$2,14 \pm 0,018^{1)}$	$2,18 \pm 0,03^{1)}$	$2,38 \pm 0,05^{2)}$	$2,2 \pm 0,013^{1)}$
Са ионизированный, ммоль/л	$1,21 \pm 0,023$	$0,9 \pm 0,008^{1)}$	$1,01 \pm 0,04^{1)}$	$1,19 \pm 0,008^{2)}$	$1,0 \pm 0,011^{1)}$
Р неорганический, ммоль/л	$1,24 \pm 0,016$	$1,62 \pm 0,037$	$1,68 \pm 0,031$	$1,48 \pm 0,024^{2)}$	$1,6 \pm 0,012^{1)}$
Общая ЩФ, ЕД/л	378 ± 11	$211 \pm 9^{1)}$	$213 \pm 10^{1)}$	$448 \pm 19^{1), 2)}$	$284 \pm 13^{1), 2)}$
Паратгормон, пг/мл	$26,1 \pm 3,3$	$38,3 \pm 8,14$	$41,13 \pm 2,78^{1)}$	$31,2 \pm 4,42$	$37,4 \pm 7,18$
Кальцитонин, пг/мл	$4,8 \pm 0,74$	$2,6 \pm 0,62$	$2,3 \pm 0,54^{1)}$	$3,3 \pm 0,84$	$2,8 \pm 0,34^{1)}$
Остеокальцин, МЕД/л	$12,3 \pm 6,84$	$8,5 \pm 1,41$	$7,8 \pm 1,09$	$11,8 \pm 1,09$	$9,2 \pm 1,14$

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой,

²⁾ при сравнении показателей до и после лечения.

У больных СД до проведенного лечения было отмечено достоверное снижение показателей Са сыворотки крови (табл. 1). После курсовой терапии уровни общего и ионизированного Са в обеих исследуемых группах значительно возросли, приблизившись к контрольным данным, с превышением таковых в опытной группе детей. 1-я группа характеризовалась достоверно значимыми изменениями уровня Са после лечения препаратом Кальций-D₃ Никомед. Во 2-й группе, несмотря на увеличение общего и ионизированного Са, достоверных изменений получено не было.

Уровень Р в обеих группах находился в пределах нормативных значений, но у больных СД исходный уровень этого элемента был несколько выше контрольных данных. После курсового лечения уровень Р имел тенденцию к снижению в 1-й и 2-й группах, с более значительным падением в 1-й группе.

В числе биохимических маркеров костного метаболизма традиционно различают маркеры формирования и резорбции кости, среди которых наиболее доступным в клинике является определение ЩФ, хотя большей достоверностью обладает исследование уровня активности костного изофермента ЩФ [9]. При исследовании активности ЩФ в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп до лечения уровни фермента не выходили за пределы нормативных значений. Тем не менее, учитывая достаточно широкий нормативный диапазон значений ЩФ, были получены достоверные различия между уровнями ЩФ контрольной и исследуемых групп (табл. 1). У детей с СД 1-го типа значения ЩФ были ниже контрольных данных. Низкая активность ЩФ, которая является маркером образования костной ткани, косвенно может служить показателем снижения интенсивности костного формирования [10, 11]. После проведенного лечения в исследуемых группах отмечалось возрастание уровня ЩФ. На фоне приема Кальций-D₃ Никомед в опыт-

ной группе уровень ЩФ характеризовался значительным подъемом с превышением даже контрольных значений.

Регуляция костного ремоделирования является сложным процессом, на который влияет множество факторов, среди них наиболее важное значение имеет гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена. Основными регуляторными гормонами являются ПТГ и КТ. Уровни ПТГ у детей с СД имели тенденцию к возрастанию на фоне низкого уровня общего и ионизированного Са, что отражало повышенный уровень метаболизма костной ткани при СД 1-го типа и реализацию костно-резорбирующего действия гормона (табл. 1). Повышение уровня ПТГ способствовало поддержанию допустимых значений Са в крови за счет стимуляции активности остеокластов и торможения экскреции Са с мочой. Лечение Кальций-D₃ Никомед в нашем исследовании привело к приближению уровня ПТГ к контрольным значениям, более значимым в 1-й группе, что свидетельствует об относительной стабилизации у этих детей фосфорно-кальциевого обмена.

Содержание КТ, который считается функциональным антагонистом ПТГ, составило 2,3—2,6±0,54—0,62 пг/мл, что приближалось к нижней границе нормы. Низкий уровень КТ не оказывал остаточного тормозящего действия на костную резорбцию, оставляя остеокласты активными [12]. Снижение уровня КТ приводит к подавлению активности остеобластов и остеокластов, уменьшению обмена и скорости образования костной ткани, биосинтеза коллагена и хрящевой ткани [11, 12]. Кроме того, в условиях неудовлетворительной компенсации СД (HbA_{1c} 9,2±1,3%) активно тормозятся размножение и активность остеобластов, нарушается формирование костной ткани, развивается ее деминерализация. Лечение не привело к нормализации этого показателя, хотя и способствовало некоторому увеличению уровня КТ (табл. 1).

Таблица 2

Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих гормонов в различные сроки после лечения

Показатели	Исследуемая группа (n=22)			
	до лечения	после лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
Са общий, ммоль/л	2,14±0,018	2,38±0,05*	2,35±0,02*	2,20±0,07
Са ионизированный, ммоль/л	0,9±0,08	1,19±0,06*	1,2±0,09*	0,99±0,05
Р неорганический, ммоль/л	1,62±0,037	1,48±0,024*	1,51±0,04	1,68±0,06
Общая ЩФ, ЕД/л	211±9	448±19*	423±17,1*	323±13,0*
Паратгормон, пг/мл	38,3±8,4	31,2±4,42	34,2±3,52	41,17±1,8
Кальцитонин, пг/мл	2,6±0,62	3,3±0,84	3,5±0,77	2,8±0,9
Остеокальцин, МЕД/л	8,5±1,41	11,8±2,09	11,2±1,33	7,0±1,12

* достоверность различия показателей при сравнении с исходными данными (до лечения).

Уровни ОК, как маркера костеобразования, не претерпели достоверных изменений. Тем не менее и в 1-й и во 2-й группах до лечения уровни ОК были несколько ниже контрольных значений с возрастанием этих показателей после терапии (табл. 1).

После окончания курса терапии препаратом Кальций-D₃ Никомед в обеих исследуемых группах было выявлено улучшение общего самочувствия детей, которое характеризовалось уменьшением болевого синдрома в ногах, кистях рук, с прекращением болей в ночное время и значительным снижением после физических нагрузок. Дети отмечали улучшение состояния кожи, волос, ногтей. Прибавки в массе наблюдаемых детей достоверно не отличались от таковых до исследования. Что касается ростовых показателей среди детей опытной группы, имеющих отставание «костного» возраста от паспортного (13%), были отмечены более значимые прибавки роста (дополнительно +3—5 см) по сравнению с обычными наблюдениями.

Полученные в ходе исследований данные показали, что при СД 1-го типа одновременно происходят угнетение процессов костеобразования и усиление резорбции костной ткани. Дополнительное использование в лечении препарата Кальций-D₃ Никомед способствует некоторому торможению резор-

бтивных процессов и активации реакций костеобразования.

Для оценки эффективности действия препарата были проведены контрольные исследования через 3 и 6 месяцев после окончания лечения. Исследование, проведенное через 3 месяца, показало относительную стабилизацию фосфорно-кальциевого обмена наблюдаемых детей (табл. 2). Уровни общего и ионизированного Са, активность ЩФ были достоверно выше этих значений до проведенного лечения. Со стороны других показателей было отмечено отсутствие отрицательной динамики. Тем не менее повторное исследование показателей, отражающих состояние минерального обмена и гормональный спектр, через 6 месяцев от начала терапии выявило их отрицательную динамику (табл. 2) и приближение к исходным значениям, что указывает на недостаточную стойкость лечебного эффекта препарата и необходимость проведения повторных курсов терапии Кальций-D₃ Никомед не реже 1 раза в 6 месяцев у детей с диабетической остеоартропатией.

Учитывая, что на фоне приема препарата Кальций-D₃ Никомед происходит восстановление реакций костеобразования со снижением резорбционных процессов, можно рассматривать этот препарат как одно из средств в комплексном лечении диабетической остеоартропатии.

Я.В. Гирш

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА
КАЛЬЦИЙ-D₃ НИКОМЕД ПРИ ПОРАЖЕНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У
ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА**

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2004, приложение № 12.

1. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сичинава И.Г. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 1. — С. 3—6.
2. Ремизов О.В., Мач Э.С., Пушкова О.В. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 18—22.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 6—9.
4. Мкртумян А.М. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 27—30.
5. Kayath M.J., Tavares E.F., Dib S.A., Vieira J.G. // J. Diabetes Complications. — 1998. — Vol. 11, № 3. — P. 133—139.
6. Remizov O.V., Match E.S., Kouraeva T.L. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 580.
7. Ersoy B., Goksen D., Darcan S. // Pediatr. — 1999. — Vol. 66. — P. 375—379.
8. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 23, № 5. — P. 295—303.
9. Childs M., Armstrong D.G., Edelson G.W. // J. Foot Ankle Surg. — 1998. — Vol. 37, № 5. — P. 437—439.
10. Recker R.R., Hinders S. et al. // J. Bone Miner. Res. — 1996. — № 11. — P. 1061—1066.
11. Seino Y., Ishida H. // Diabetes and Clinical Reviews. — 1995. — Vol. 11, № 1. — P. 21—35.
12. Krakauer J.C., McKenna M.J., Rao D.S., Whitehouse F.W. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1339—1340.