

© Коллектив авторов, 2007

Ю.Б. Юрасова, М.Б. Колюхова, Ф.А. Костылев, Н.С. Сметанина

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН У ДЕТЕЙ С ГИПОГОНАДИЗМОМ

Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Авторы оценивали состояние фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей с гипогонадизмом для определения сроков начала профилактики остеопенических состояний. В исследование вошли 64 ребенка с синдромом Шершевского–Тернера (СШТ) и 40 больных с соматотропной недостаточностью. Возраст пациентов (все девочки) составил от 2 до 17 лет, лечение проводили в РДКБ в 1996–2005 гг. По результатам исследования у всех больных выявлено снижение МПКТ, на фоне усиления процессов костной резорбции, без угнетения процессов костеобразования и нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Диагностика гипогонадизма у детей в период младшего возраста и длительное лечение гормоном роста позволяют начать заместительную терапию эстрогенами в более ранние сроки для достижения нормальной пиковой костной массы в конце пубертата.

Authors estimated state of phosphorus- calcium metabolism and bone mineral density (BMD) in children with hypogonadism in order to determine the term of prophylactic treatment beginning for osteopenia prophylaxis. 64 children with Turner's syndrome and 40 children with growth hormone insufficiency were examined. All the patients were females, aged 2–17 years old and were treated in Russian pediatric clinical hospital in 1996–2005. Examination showed decreased BMD in all the patients with increased bone resorption, without signs of osteogenesis depression and of phosphorus- calcium metabolism disorders. Early hypogonadism diagnosis in infancy and prolonged therapy by growth hormone permits to begin treatment by estrogens in more early terms for achievement of normal peak bone mass in the end of puberty.

До недавнего времени развитие остеопороза (ОП) связывали исключительно с потерей костной массы, это заболевание считали болезнью пожилых людей. В настоящее время доказано, что истоки ОП лежат в детском возрасте, и он рассматривается как одна из значимых проблем педиатрии [1, 2].

По данным ВОЗ, ОП занимает 4-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Это заболевание приобрело характер «безмолвной эпидемии» [2–4].

В детском и подростковом возрасте накапливается до 86% генетически детерминированной костной массы (КМ). Формирование пиковой КМ (ПКМ) является ключевым этапом возрастного развития скелета и важным физиологическим моментом, определяющим прочность кости на протяжении всей жизни человека [5]. Наиболее значимым для достижения хорошего уровня ПКМ является пубертатный период, во время которого минеральная плотность костной ткани (МПКТ) возрастает на 40–45%. Считается, что пониженный уровень КМ в детском возрасте обусловлен множеством факторов риска, из которых выделяются как наиболее значимые генетические, гормональные, внешнесредовые, ятрогенные факторы, хронические соматические болезни [6].

Процессы костного метаболизма и линейный рост кости находятся под контролем широкого спектра гормонов – тиреоидных, глюкокортикоидов, гормона роста, инсулина, половых стероидов. Поэтому гипогонадизм сопровождается развитием

osteopenических состояний. При первичном гипогонадизме, природной моделью которого является синдром Шершевского–Тернера (СШТ), и вторичном гипогонадизме (гипопитуитаризм) нарушение формирования КМ возникает в детском возрасте и затрагивает преимущественно кортикальный слой кости, также отмечается медленный внутрикостный обмен. Остеопения в трабекулярных зонах развивается, начиная с середины пубертата, сохраняясь впоследствии во взрослом возрасте.

Отсутствие должного уровня эстрогенов в пубертате не дает стимула к росту кортикального слоя костей и вызывает нарушение построения трабекулярной части кости. В отсутствие роста уровня эстрогенов у больных с гипогонадизмом не происходит активации системы «гормон роста» – инсулиновый фактор роста 1 (ИФР1) в пубертате, а относительный недостаток гормона роста и ИФР1 ведет к недостаточному костеобразованию, так как эти гормоны оказывают прямое воздействие на этот процесс [3, 7–9].

Минерализация костной ткани и завершение процессов эпифизарного окостенения в максимальной степени зависят от секреции половых гормонов в период пубертата. У лиц обоих полов ключевую роль в этих процессах играют эстрогены [4, 10, 11]. По данным литературы, остеопения в трабекулярных зонах развивается с середины пубертата, сохраняясь впоследствии во взрослом возрасте. Эти пациенты, не достигшие пика КМ в возрасте 25–30 лет, становятся группой риска по

развитию тяжелых осложнений ОП в дальнейшем [2, 3, 9].

Целью настоящей работы явилась оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена и МПКТ у детей с гипогонадизмом для определения оптимальных сроков начала профилактических мероприятий остеопенических состояний.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ историй болезни детей и подростков, находившихся на лечении в отделении общей эндокринологии РДКБ с 1996 по 2005 гг. В исследование включены 64 ребенка с СШТ и 40 детей с соматотропной недостаточностью (все девочки). Из обследования исключены больные с СШТ, имеющие хромосому Y. Возраст больных варьировал от 2 до 17 лет. Все дети исследуемых групп наблюдались в катамнезе от 12 мес до 9 лет.

При постановке диагноза у всех больных учитывали тщательно собранные данные анамнеза, результаты лабораторных и клинических обследований. Антропометрические измерения (рост стоя, сидя, размах рук, масса тела) проводили с использованием ростомера, сантиметровой ленты, напольных весов.

Степень задержки роста и скорость роста оценивали с помощью стандартных перцентильных таблиц массы тела и роста для детей европейской расы и детей с СШТ. Данные трансформировали в показатели SDS роста с использованием коэффициента стандартного отклонения – SDS, для больных с СШТ от обычных, отражающего степень отклонения показателя роста пациента от среднего значения для данного хронологического возраста и пола.

Для комплексной оценки физиологической зрелости детей проводили анализ степени созревания скелета по данным рентгенографии кистей рук с лучезапястными суставами с определением костного возраста, который оценивали по нормам с использованием атласа рентгенограмм Greulich и Pyle. Анализ проводили 1 раз в 12 мес.

Стадию полового созревания оценивали в соответствии с классификацией Tanner исходно и ежегодно.

У всех больных определяли базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, эстрадиола, тестостерона, тиреоидных гормонов. По содержанию тиреоидных гормонов у всех больных зафиксирован эутиреоз.

Стимулированную секрецию СТГ исследовали на фоне стандартных фармакологических тестов с клонидином (0,15 мг/м² (0, 30, 60, 90, 120 мин) и/или накомом (0, 30, 60, 90, 120 мин), оценивали по максимальному пику СТГ на фармакологический стимул: тотальная недостаточность – менее 7 нг/мл на 2 пробах; парциальная – менее 10 нг/мл, но больше или равно 7 нг/мл; нормальный уровень СТГ – 10 нг/мл или более на одной из стимулирующих проб. Все 40 больных с гипопитуитаризмом имели показатель СТГ ниже 7 нг/мл, т.е. имели тотальный дефицит СТГ.

У всех больных с гипопитуитаризмом исследовали соматомедин С.

Для подтверждения гипогонадизма девочкам с гипопитуитаризмом проводили стимуляцию гонадотропинов ЛГ-РГ (стандартная проба).

Молекулярно-генетическое исследование проводили в генетических лабораториях Медико-генетического научного центра РАМН и РДКБ. Диагноз СШТ ставили на основании исследования кариотипа. Определение проводили в периферических лимфоцитах. Кариотип определяли в возрасте от рождения (в родильном доме) до 16 лет. Кариотип 45XO установлен у 33 больных с СШТ, у 31 – отмечены разные мозаичные варианты. У всех детей с гипопитуитаризмом кариотип был нормальным (46XX).

У всех больных с гипопитуитаризмом проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Исследование МПКТ проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре компании Lunar в отделении лучевой диагностики РДКБ. МПКТ определяли в телах поясничных позвонков L₂–L₄. Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностику ОП проводили на основании индекса Z. Результаты оценивали в величинах стандартного отклонения (SD) от среднего показателя для лиц аналогичного возраста (Z-критерий). За норму принимали отклонение менее чем на –1 SD, т.е. более чем –1 SD. При значении индекса меньше 1 SD, но больше –2,0 SD диагностировали как остеопению, при значении меньше –2,5 SD – ОП.

Состояние фосфорно-кальциевого обмена оценивали по концентрации общего (Ca) и ионизированного кальция (Ca²⁺), неорганического фосфора (P) в сыворотке крови, а также по суточному уровню их экскреции с мочой (исследование проводили по стандартной методике). О характере формирования костей судили по активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (нормы для детей от 2 до 12 лет – 100–720 IU/L, от 13 до 18 лет – 150–936 IU/L) и остеокальцина (ОК) в сыворотке крови (норма – до 35 нг/мл).

Состояние костной резорбции оценивали по концентрации С-терминального телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови (СТх). Исследование концентрации СТх проводили иммуноферментным методом (нормальным считали уровень, не превышающий 0,573 нг/мл). Кроме того, определяли уровень паратгормона (ПГ), за норму которого принимали значения не выше 63 IU/L.

Больные обеих нозологий были разделены на 3 группы: девочки в возрасте от 2 до 9 лет, от 9 до 15 лет и от 15 до 18 лет. Возрастной ценз был определен с учетом физиологических сроков начала пубертата у здоровых девочек, а также собственных данных, подтверждающих патологическое повышение уровня гонадотропинов в крови (норма ЛГ у девочек в возрасте от 1 до 8 лет – 0,3–1,0 ЕД/л, ФСГ – 1,0–4,2 ЕД/л, эстрадиола – меньше 55 пмоль/л, в пубертате содержание ЛГ до 12,0 ЕД/л, ФСГ – до 12,8 ЕД/л, эстрадиола – до 500 пмоль/л).

Заместительную гормональную терапию микродозами эстрогенов проводили у девочек-подростков с СШТ, начиная с 15-летнего возраста, у де-

вочек с гипопитуитаризмом – при достижении роста 145–150 см (средний возраст $14,5 \pm 0,5$ лет). Никто из пациенток с СШТ не получал терапии гормоном роста ввиду высокой стоимости лечения данными препаратами, пациентки с дефицитом СТГ получали гормон роста с момента постановки диагноза.

Результаты и их обсуждение

При анализе данных, полученных при интервьюировании родителей и детей, данных амбулаторных карт, результатов обследования, проводившегося в РДКБ, установлено, что диагноз СШТ был установлен в возрасте до 1 года только у 4 (6%) больных, до 5 лет – у 5 (8%), до 10 лет – у 18 (28%). Следовательно, выявляемость СШТ очень низкая и связана она с многообразием вариантов кариотипа, с полиморфной клинической картиной, отсутствием классических фенотипических проявлений. Чаще родители обращались к эндокринологу по поводу задержки роста, а после 13–14 лет – из-за отсутствия вторичных половых признаков.

Диагноз соматотропной недостаточности был поставлен в возрасте до 5 лет 2 больным (5%), от 5 до 11 лет – подавляющему числу больных (90%), старше 11 лет – 2 больным (5%).

У детей обеих групп отмечено отставание «костного» возраста от хронологического (паспортного). Все дети имели задержку роста. При обследовании группы детей с гипопитуитаризмом у всех больных была выявлена задержка линейного роста более чем на 2 SD для соответствующего возраста, в среднем до $SDS = 3,87$ (от $-2,5$ до $6,5$). У девочек с СШТ также отмечалась задержка линейного роста, более 2 SD для соответствующего возраста у всех больных старше 9 лет (по европейской шкале). У детей младшего возраста задержка роста была не столь существенной.

При определении биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена не отмечено снижения уровня Ca^{2+} у больных обеих групп, а значения показателей общего Са и Р в сыворотке крови были в нормальных пределах.

В числе биохимических маркеров костного метаболизма традиционно различают маркеры формирования и резорбции кости. Наиболее часто используемым в клинике (в виду наибольшей доступности, хотя более достоверным является исследование уровня активности костного изофермента ЩФ) является определение ЩФ. Общая активность ЩФ в плазме крови при нормальной функции печени и почек может в определенной степени свидетельствовать о состоянии активности остеообластов, поскольку около 70% активности ЩФ у детей приходится на костную фракцию.

Показатели активности процессов костеобразования были следующими: у всех детей уровень ОК был повышен, активность ЩФ в пределах нормы. При анализе показателей костной резорбции получены следующие данные: средний уровень СТх превышал верхнюю границу нормы у всех детей, суточная экскреция Са у подавляющего большинства детей находилась в пределах нормальных значений. Уровень ПГ оставался нормальным у больных в возрасте 5–9 лет и 9–15 лет обеих нозологий, оказался повышенным у больных старше 15 лет при СШТ и гипопитуитаризме. Таким образом, нормальное содержание Са и Ca^{2+} , увеличение ОК свидетельствуют о нормальном процессе костеобразования и одновременно об усилении костной резорбции (выявляется повышение маркера костной резорбции – СТх) у больных с СШТ и при гипопитуитаризме (табл. 1, 2).

Суточная экскреция Са и Р с мочой у большинства больных не превышала нормальные значения.

У пациенток 9–15 лет и 15–18 лет с СШТ установлена прямая корреляция между МПКТ (Z-критерий) и продолжительностью эстрогенового дефицита.

Больные с гипопитуитаризмом в возрасте 9–15 лет и 15–18 лет находились на заместительной терапии гормоном роста (в отличие от больных с СШТ) и большинство девочек получали заместительную терапию микродозами эстрогенов. МПКТ у этих детей по сравнению с детьми аналогичного возраста с СШТ была значительно выше.

По результатам денситометрического исследования выявлено снижение МПКТ.

Таблица 1

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма у больных с СШТ

Показатели	2–9 лет		9–15 лет		15–18 лет	
	Min–max	Медиана	Min–max	Медиана	Min–max	Медиана
Са, ммоль/л	2,34–2,42	2,37	2,01–2,69	2,42	2,01–2,65	2,37
Ca^{2+} , моль/л	0,84–1,16	1,04	0,84–1,18	0,98	0,85–1,15	1,0
Р, ммоль/л	1,07–1,62	1,39	0,98–1,75	1,35	0,95–1,72	1,2
ЩФ, МЕ/л	187–657	368,7	187–740	402	196–646	404,6
Са мочи, мг/кг	0,35–4,9	2,25	0,23–5,9	2,27	0,29–5,2	1,8
ПГ, пг/мл	10,64–58,3	41,3	22,4–73,45	47,9	39,2–88,05	64,8
ОК, нг/мл	63,3–137,4	68,2	63,2–166,7	66,7	63,2–138,9	91,7
СТх, нг/мл	0,58–1,39	1,1	1,6–1,79	1,69	0,64–1,54	0,94

Таблица 2

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма у больных с гипопитуитаризмом

Показатели	2–9 лет		9–15 лет		15–18 лет	
	Min–max	Медиана	Min–max	Медиана	Min–max	Медиана
Са, ммоль/л	2,22–2,6	2,53	2,20–2,64	2,48	2,06–2,6	2,38
Са ²⁺ , моль/л	0,86–1,11	1,076	0,84–1,13	1,01	0,85–1,14	0,995
Р, ммоль/л	1,15–1,83	1,58	1,07–2,03	1,42	1,13–2,0	1,43
ЩФ, МЕ/л	144–680	451,9	130–936	516	161–623	400,9
Са мочи, мг/кг	0,65–2,3	1,31	0,26–6,1	2,04	0,46–3,3	1,45
ПГ, пг/мл	20,5–64,3	40,19	22,4–54,1	38,86	37,5–90,4	68,3
ОК, нг/мл	70,3–140,2	75,75	63,2–182,4	90,43	79,3–194,5	98,26
СТх, нг/мл	0,45–1,70	0,72	1,1–2,0	1,64	1,2–3,2	1,67

У больных с СШТ 5–9 лет нормальная МПКТ установлена у 83% детей, остеопения – у 17%. В возрасте 9–15 лет остеопения выявлена у 14%, ОП – у 86%. В возрасте 15–18 лет у 100% девочек диагностирован ОП (табл. 3).

У больных с гипопитуитаризмом 5–9 лет нормальная МПКТ установлена у 97% детей, остеопе-

Таблица 3

Состояние МПКТ у больных с СШТ в зависимости от возраста

Возраст, годы	Нормальная МПКТ, %	Остеопения, %	Остеопороз, %
2–9	83	17	–
9–15	–	14	86
15–18	–	–	100

Таблица 4

Состояние МПКТ у больных с гипопитуитаризмом в зависимости от возраста

Возраст, годы	Нормальная МПКТ, %	Остеопения, %	Остеопороз, %
2–9	97	3	–
9–15	5	55	40
15–18	–	40	60

ния – у 3%. В возрасте 9–15 лет нормальная МПКТ выявлена у 5%, остеопения – у 55%, ОП – у 40%, в возрасте 15–18 лет у 40% – остеопения, у 60% диагностирован ОП (табл. 4).

По данным литературы, частота остеопении у детей 11–16 лет колеблется от 29 до 59,2% (DEXA L₂–L₄), у лиц 15–18 лет она составляет 44% (DEXA L₂–L₄). По данным нашего исследования, у детей с СШТ старше 9 лет изменения МПКТ выявлены в 100% случаев (DEXA L₂–L₄), у детей с гипопитуитаризмом – в 95% случаев. В более старшем возрасте (15–18 лет) частота ОП у больных с СШТ значительно выше, чем у больных с гипопитуитаризмом, что, очевидно, связано с более поздним назначением заместительной терапии эстрогенами и крайне редким применением у этих больных гормона роста.

Заключение

Гипогонадизм в 100% случаев сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Все больные с гипогонадизмом старше 9 лет нуждаются в исследовании фосфорно-кальциевого обмена и МПКТ.

У больных с гипогонадизмом во всех возрастных группах выявлено повышение СТх, что свидетельствует об усилении процессов костной резорбции, без угнетения процессов костеобразования.

Ранняя диагностика гипогонадизма и длительное лечение гормоном роста позволят начать заместительную терапию эстрогенами в более ранние сроки, что в свою очередь может способствовать достижению нормальной ПКМ в конце пубертата.

Профилактика и своевременное лечение детей с остеопеническими состояниями на фоне гипогонадизма будут способствовать предупреждению необратимых изменений костной системы и снижению частоты инвалидизации во взрослом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. М., 1999.
2. Дедов И.И., Петеркова Н.Н. Руководство по детской эндокринологии. Руководство для врачей. М.: УНИВЕРСУМ ПАБЛИШИНГ, 2006: 314–325
3. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. ЛЗ, 2003: 386–387.
4. Родионова С.С., Макаров М.А., Колондаев А.Ф. и др. Значение минеральной плотности и показатели качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе. Вест. травматологии и ортопедии. 2001; 2: 76–80.
5. Дедов И.И., Петеркова Н.Н., Волеводз Н.Н. и др. Синдром Шершевского–Тернера (патогенез, диагностика, лечение). Методические рекомендации. М.: Pharmacia, 2002: 20–22.
6. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Клиническая оценка денситометрии у детей. РМЖ. 2003; 11 (27): 1554–1556.
7. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.