

© Капустина Т.Ю., Капранов Н.И., 2008

Т.Ю. Капустина^{1,2}, Н.И. Капранов²

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава»,

²Научно-клинический отдел муковисцидоза МГНЦ РАМН, Москва

Остеопороз (ОП) является частой патологией, сопутствующей муковисцидозу (МВ). Потеря костной массы и переломы костей ведут к снижению качества жизни пациентов и оказывают отрицательное влияние на течение МВ. Цель данного исследования – установить частоту ОП у детей с МВ, выявить факторы риска и оценить их влияние на снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и эффективность комбинированного препарата Кальций Д₃ Никомед для профилактики и лечения ОП у детей с МВ. Обследовано 128 детей с МВ в возрасте 5–18 лет (мальчики – 60 и девочки – 68), находящихся на лечении в Детской Республиканской клинической больнице. МПКТ оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника; диагноз ОП устанавливали согласно критериям ВОЗ на основании показателей z-score. 21 ребенок с выявленным ОП получал кальций-Д₃ Никомед в течение 6–12 мес, после чего МПКТ определяли повторно. Частота ОП у детей с МВ составила 52%, что превышало аналогичный показатель у здоровых детей того же возраста. Основными факторами риска ОП являются тяжелое течение МВ с развитием дыхательной недостаточности, наличие цирроза печени, инфицирование респираторного тракта *Ps. aeruginosa*, длительное лечение системными или ингаляционными глюкокортикостероидами, прием антацидов. Терапия комбинированными препаратами кальция и витамина D является эффективной, хорошо переносится и может быть рекомендована для коррекции ОП у больных МВ.

Osteoporosis (OP) is frequent pathology accompanying cystic fibrosis (CF). Loss of bone mass and bone fractures lead to decreasing of patient's life quality and have negative influence upon CF course. The aim of present study was to determine OP rate in children with CF, to detect risk factors and to estimate their influence upon decreasing of bone mineral density (BMD) and efficacy of combined preparation Calcium D₃

Nicomed in prophylaxis and treatment of OP in children with CF. Authors examined 128 children with CF aged 5–18 years old (males – 60 and females – 68) treated in Children Clinical Hospital of Russian Federation (Moscow). MBD was determined by usage of double-energy X-ray absorptiometry of lumbar vertebrae; OP was diagnosed according to WHO criteria based on z-score parameters. 21 patients with proved OP received Calcium D₃ Nicomed during 6–12 months with repeated BMD determination after treatment. OP rate in patients with CF was 52% and was significantly more than in healthy children in the same age. Main risk factors of OP development were: severe CF with respiratory insufficiency, presence of liver cirrhosis, contamination of respiratory tract by *Ps. aeruginosa*, prolonged treatment by systemic of inhaled corticosteroids or by antacide preparations. Therapy by combined preparations of calcium and vitamin D is effective, safe and can be recommended for OP correction in children with CF.

Еще в 1938 г. Andersen D.H. [1], описав клинические и патофизиологические изменения при муковисцидозе (МВ), заметила, что остеопороз (ОП) является частой патологией, сопутствующей этому заболеванию. Благодаря улучшению диагностики и совершенствованию методов терапии, МВ в наше время перестал быть только педиатрической проблемой. Вследствие этого врачам все чаще приходится сталкиваться с осложнениями этого заболевания, одним из которых является ОП. Потеря костной массы и, как следствие, переломы, ведут к снижению качества жизни пациентов и отрицательно сказываются на течении основного заболевания. Известно, что формирование пиковой костной массы, являющейся ключевым физиологическим моментом, определяющим прочность кости, происходит в возрасте 10–14 лет [2], поэтому важно своевременно диагностировать и корригировать остеопению у детей с МВ.

Известно, что у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями остеопенический синдром (ОПС) тесно взаимосвязан с тяжестью заболевания и степенью выраженности дыхательной недостаточности.

Низкий нутритивный статус детей с МВ связан с тяжестью течения заболевания и способствует развитию ОП. В ряде исследований выявлено, что при МВ существует положительная корреляция между плотностью костной ткани и массо-ростовыми параметрами [3]. Наряду с панкреатической недостаточностью у пациентов с МВ отмечается нарушение интестинального всасывания и, как следствие, дефицит витаминов D, К, а также кальция, фосфора и многих других микроэлементов, необходимых для адекватной минерализации костной ткани. Важную роль в развитии ОПС у больных МВ играет задержка пубертата [4].

Среди осложнений МВ, приводящих к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), необходимо выделить патологию гепатобилиарной системы [5], которая развивается, по нашим данным, у 92% детей с МВ.

Целый ряд препаратов, применяющихся для лечения МВ и сопутствующей патологии, такие как системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), антациды, известны своим мультифакторным отрицательным воздействием на процессы минерализации костной ткани.

Так как в патогенезе поражения легких при МВ большую роль играет хроническое воспаление, наряду с антибактериальной терапией больным МВ назначается противовоспалительная терапия системными и ингаляционными ГКС (ИГКС). На фоне лечения системными ГКС происходит быстрая потеря костной ткани в первый год от начала терапии, в дальнейшем она несколько замедляется, но неуклонно прогрессирует и приводит к стероидному ОП. Этот побочный эффект развивается в результате замедления всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а также прямого угнетающего действия ГКС на функцию остеобластов. ИГКС, часто применяемые в комплексной терапии МВ, хотя и обладают минимальным системным действием, также могут снижать МПКТ, особенно в период интенсивного роста ребенка [6].

Сопутствующая патология в виде эзофагитов, гастродуоденитов, гастроэзофагельных рефлюксов часто выявляется у пациентов с МВ. Традиционно для лечения гастродуоденальной патологии используются алюминийсодержащие антациды. Алюминий при длительном применении антацида нарушает процессы минерализации кости, токсически действуя на остеобласты и угнетая синтез активного метаболита витамина D.

Одним из ключевых факторов, обеспечивающих минерализацию костной ткани, является достаточное поступление кальция с пищей. Как известно, кальций присутствует практически во всех продуктах питания, особенно высоким содержанием отличаются молочные продукты. Однако, как известно, за последнее десятилетие вкусовые пристрастия детей изменились. Дети стали потреблять меньше продуктов, обогащенных кальцием, в среднем не более 75% от суточной возрастной нормы. Известно, что кальций не всасывается с пищей без достаточного содержания в ней витамина D. Кроме того, витамин D обладает антирезорбтивным действием, а также способствует увеличению мышечной активности и улучшению нервно-мышечной проводимости.

Важным внешнесредовым фактором, влияющим на прочность кости, является физическая активность. Гиподинамия, обусловленная тяжестью состояния, часто развивается у пациентов с МВ и способствует уменьшению костной массы.

В 2000 г. в Мериленде состоялась конференция, посвященная вопросам состояния костной ткани у больных МВ. На этой конференции были сформулированы критерии отбора пациентов в группу риска по развитию ОП. В эту группу риска вошли все пациенты с МВ старше 18 лет, а также дети старше 8 лет, имеющие один из ниже перечисленных критериев отбора:

1) массо-ростовой индекс (МРИ) < 90%; 2) $ОФВ_1 < 50\%$; 3) терапия ГКС > 5 мг/сут сроком > 90 дней; 4) задержка пубертата; 5) наличие переломов в анамнезе.

Алгоритм диагностики, наблюдения и ведения пациентов с нарушением минерализации костной ткани, предложенный в Мериленде, представлен на рис. 1.

Для коррекции ОПС могут использоваться следующие группы препаратов: бисфосфонаты, кальцитонин, комплексные препараты кальция и витамина D, активные метаболиты витамина D, паратиреоидный гормон [6]. Однако наиболее изученными и безопасными для лечения и профилактики остеопении в педиатрии являются комбинированные препараты кальция и витамина D.

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы установить частоту остеопении/ ОП у пациентов с МВ; выявить факторы риска и степень их влияния на снижение МПКТ; оценить эффективность комбинированного препарата кальция и витамина D (кальций-Д₃ Никомед) для профилактики и лечения ОПС у пациентов с МВ.

Материалы и методы исследования

Для этого на базе отделения медицинской генетики Российской детской клинической больницы нами обследовано 128 пациентов с МВ – 60 мальчиков и 68 девочек в возрасте 5–18 лет, выбранных случайно.

В ходе исследования проводили оценку уровня физического развития с определением МРИ, стадии полового развития по шкале Таннера. Все дети получали стандартную базисную терапию по поводу основного за-

болевания, включающую поливитамины с микроэлементами в возрастной дозировке.

Учитывали внешнесредовые факторы: физическая активность и обеспеченность поступления кальция с едой путем анкетирования родителей и детей с указанием количественного и качественного состава рациона ребенка за неделю, число анкетированных составило 60 человек.

Состояние костной ткани пациентов с МВ оценивали путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в поясничном отделе позвоночника (L₂–L₄) на аппарате «Lunar», оснащенный педиатрической референтной базой. Диагноз остеопении/ОП устанавливали согласно критериям ВОЗ на основании показателя Z-score. Кроме того, проводили стандартизацию показателей МПКТ по росту с использованием таблиц, разработанных Л.А. Щеплягиной и соавт. [2, 7].

Анализ характера влияния факторов риска на снижение МПКТ проводили методом вероятностной статистики с помощью непараметрических критериев с определением суммарной информативности фактора (СИФ). Оценка мощности влияния факторов риска была произведена по показателю информативности Кульбака. Факт влияния факторов риска и отдельных их градаций доказывали методом Фишера и методом χ^2 -квадрат. Формирование прогностических таблиц осуществляли только градациями факторов риска, оказывающими статистически достоверное влияние на развитие заболевания, в порядке убывания их информативности [8].

Нами оценивались 38 факторов риска снижения МПКТ и 89 соответствующих им градаций, из которых было сформировано 5 групп факторов:

1) группа медико-социальных факторов: пол, возраст, рост, масса тела, уровень физического и полового развития; 2) факторы, характеризующие течение основного заболевания, осложнения и наличие сопутствующей патологии: степень тяжести заболевания, дыхательная недостаточность, наличие цирроза и сахарного диабета, флора респираторного тракта, генетический диагноз, сопутствующая патология; 3) препараты, используемые для терапии основного заболевания и его

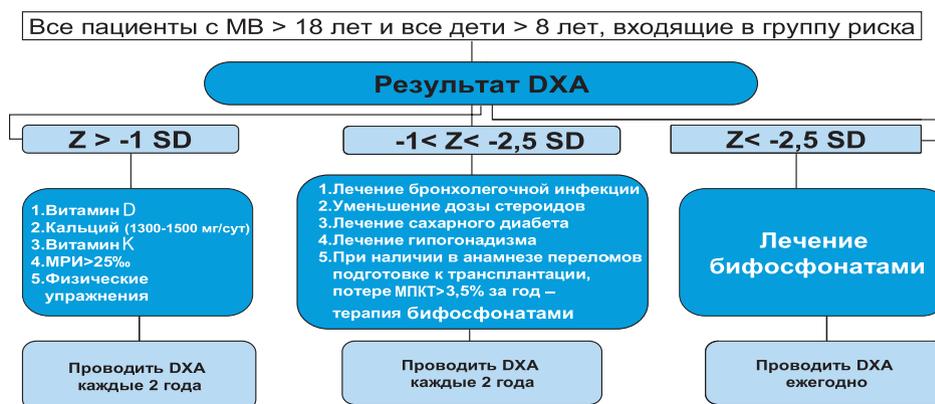


Рис. 1. Алгоритм диагностики, наблюдения и ведения пациентов с нарушением минерализации костной ткани при МВ*. * The Consensus Conference on Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. Bethesda, Maryland, June 2000.

осложнений, а также сопутствующей патологии (системные ГКС, ИГКС, антациды); 4) внешнесредовые факторы: уровень физической активности и оценка потребления кальция с пищей; 5) факторы, ассоциированные с клиническими проявлениями нарушения метаболизма кальция: оссалгии, кариес, наличие переломов в анамнезе.

Для коррекции сниженной МПКТ 21 пациенту с Z-score, соответствующей ОП, назначали комбинированный препарат кальция и витамина D – кальций-Д₃ Никомед (суточная доза 1000 мг кальция и 400 мг холекальциферола). Продолжительность приема составила от 6 до 12 мес, после чего проводили повторную денситометрию.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные дети имели смешанную форму МВ. Среднетяжелое течение МВ отмечалось у 37% (48 детей), тяжелое течение – у 63% (80 детей). В нашем исследовании МРИ у детей с МВ составил $87,16 \pm 1,58\%$. Задержка полового развития отмечалась у 68% (45) из 66 детей старше 13 лет.

При оценке фактического питания дефицит потребления кальция с пищей отмечался у 65% (36 больных) из 60 опрошенных, при этом установлено, что эти дети получали не более 60% от возрастной нормы кальция, средний уровень потребления кальция составил по группе всего 543 ± 45 мг в сутки.

Цирроз печени с формированием портальной гипертензии выявлялся у 6 детей и у 3 отмечалось формирование цирроза печени, ассоциированное с хронической HCV-инфекцией.

Степень дыхательной недостаточности (ДН) оценивали клинически и по данным спирографии на аппарате Spiroanalyzer ST-95. I степень ДН отмечалась у 27% (35 детей), II степень ДН – у 26% (34 ребенка), III степень ДН – у 10% (у 13 детей).

Кроме того, учитывали мутации гена MBTR. Из 84 генетически обследованных детей у 69% определялась delF 508 мутация в гомозиготном сос-

тоянии и в 31% случаев дети являлись компаундами по delF 508 и другим мутациям.

Принимали во внимание микробный пейзаж дыхательных путей. У 73% (94 пациента) в посевах мокроты обнаруживалась *Ps. aeruginosa*, у 74% – *Staph. aureus*. В небольшом числе случаев высевались *Stenotroph. maitophilia* (у 8 детей), *B. cepacia* (у 5 детей), MRSA (у 5 детей), *Achromobacter* (у 6 детей), *Acinetobacter* (у 3 детей), *Ralstonia piciti* (у 2 детей). Важно отметить, что у детей превалировала микст-инфекция (94%).

Системные ГКС альтернирующим курсом (0,5 мг/кг) получали 29 (23%) детей в течение 1–14 лет. На постоянной ингаляционной терапии ГКС в средних и высоких дозировках находилось 19 (15%) детей в течение 1–10 лет. Из них флютиказон получали 12 детей, будесонид – 4 ребенка, беклометазон – 2 ребенка.

Гастродуоденальная патология отмечалась у 30% (39 детей). Эта группа пациентов получала антациды по 2–3 нед от 3 до 10 курсов в год длительно.

Согласно нашим данным, полученным при обследовании 128 детей с МВ (рис. 2), нормальная МПКТ (Z-score менее –1) выявлена у 47% (60 детей), снижение МПКТ выявлено у 53%, при этом остеопения (Z-score более –1, но менее –2,5) установлена у 26% (33 ребенка) и ОП (Z-score более –2,5) диагностирован у 27% (35 детей). Использование стандартизации по росту позволило установить, что снижение МПКТ можно диагностировать у 52% детей, при этом остеопения выявляется у 33% детей, а ОП – у 19% [10].

В соответствии с СИФ выявлена следующая градация факторов риска снижения МПКТ, начиная с более значимых (рис. 3): 1) факторы, характеризующие течение основного заболевания, осложнения и наличие сопутствующей патологии (СИФ – 34%), в порядке убывания значимости: степень тяжести заболевания, ДН, наличие цирроза, флора респираторного тракта, генетический диагноз, состояние желчевыводящих путей, гастродуоденальная патология; 2) внешнесредовые

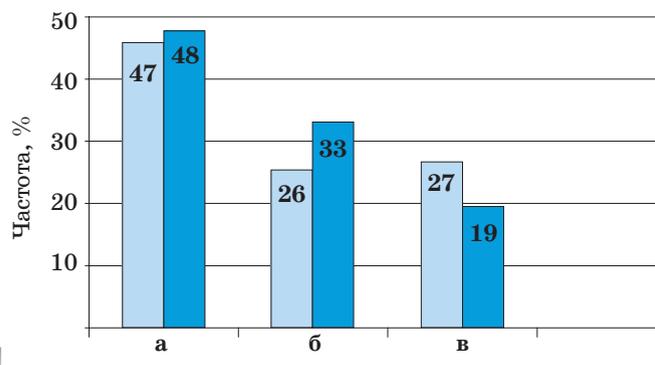


Рис. 2. Показатели МПКТ у детей с МВ. а – МПКТ в норме, б – остеопения, в – ОП; 1-й столбик – МПКТ по значениям Z-score, 2-й столбик – МПКТ после стандартизации по росту.

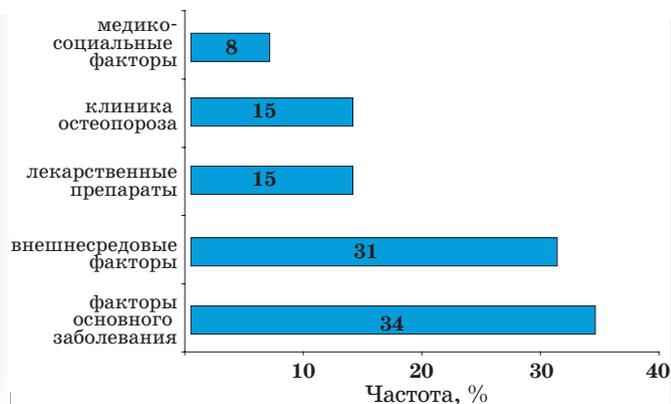


Рис. 3. Суммарный индекс информативности различных групп факторов риска остеопении/ОП у пациентов с МВ.

факторы (СИФ – 31%): уровень физической активности, оценка потребления кальция с пищей; 3) препараты, используемые для терапии основного заболевания и его осложнений, а также сопутствующей патологии (СИФ – 15%), в порядке убывания значимости: прием системных ГКС, лечение антацидами, лечение ИГКС; 4) факторы, ассоциированные с клиническими проявлениями ОПС (СИФ – 15%): наличие оссалгий, наличие переломов в анамнезе; 5) группа медико-социальных факторов (СИФ – 8%): уровень физического и полового развития, пол, возраст, рост, масса тела.

Как уже указывалось, 21 ребенку в возрасте от 8,1 до 16,9 лет с показателями Z-критерия, соответствующими ОП, был назначен кальций-Д₃ Никомед на протяжении 6–12 мес. На фоне лечения отмечалось достоверное повышение показателя МПКТ: до лечения $0,712 \pm 0,17$, после лечения – $0,775 \pm 0,17$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, не получавшей кальций-Д₃ Никомед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. Am. J. Dis. Child. 1938; 56: 344–399.
2. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; том 2.
3. Corey M, Mc Laughlin F, Williams M. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with Cystic Fibrosis. J. Clin. Epidemiol., 1988; 41: 588–563.
4. Cystic Fibrosis. 2nd ed. Eds. Hodson ME, Geddes DM.

Выводы

1. У детей с МВ частота остеопении и ОП выше, чем у здоровых детей того же возраста и составляет 52%.
2. Основными факторами риска снижения МПКТ при МВ являются тяжелое течение МВ, ДН II–III степени, наличие цирроза печени, высеv *Ps. aeruginosa* из респираторного тракта, $\Delta F508/\Delta F508$ мутация в гомозиготном состоянии.
3. Ограничение физической активности, отсутствие физической нагрузки, а также дефицит потребления кальция с пищей занимают второе место при оценке риска развития ОПС у детей с МВ.
4. Среди лекарственных препаратов по силе влияния на снижение МПКТ (в порядке убывания значимости) имеет значение прием системных ГКС длительностью от 2 лет, затем антациды и ИГКС.
5. Терапия комбинированными препаратами кальция и витамина D является эффективной, хорошо переносится и может быть рекомендована для коррекции остеопении у пациентов с МВ.

Arnold (Hodder Headline Group), London, UK, 2000: 2–23.

5. Cystic Fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis. Eds. Hodson ME, Duncan MG. London: Chapman & Hall, 1995.
6. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз. Пер. с англ. М., СПб.: Издательство Бином – Невский диалект, 2000.
7. Щеплягина Л.А., Муссеева Т.Ю. Клиническая оценка результатов остеоденситометрии и формирование возрастных нормативов у детей. Остеопороз и остеопатии, 2004; (3): 9–15.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1992.