

© Коровина Н.А., Свинцицкая В.И., 2010

Н.А. Коровина, В.И. Свинцицкая

ВАРИАНТЫ ОСТЕОПЕНИЙ ПРИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Москва

С целью изучения состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек проведена оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, а также денситометрия костей предплечья на ультразвуковом (Omnisense 7000, Израиль) и рентгеновском денситометре (DTX-200, США). Нарушения МПКТ отмечались у 54,3% детей. Снижение МПКТ чаще отмечалось у детей раннего возраста. Как в активную стадию заболевания, так и в клинико-лабораторную ремиссию сохранялись нормальные показатели кальция, фосфора, щелочной фосфатазы крови. Отмечалась активация показателей костного метаболизма, при этом соразмерность их активации определяла состояние МПКТ. Степень изменений МПКТ зависит от активности заболеваний почек и частоты их обострений, с увеличением которых нарастает снижение ВМС (г), ВМД (г/м²), Z-score.

Ключевые слова: дети, тубулоинтерстициальные заболевания почек, минеральная плотность костной ткани, костный метаболизм, денситометрия костей.

Authors studied bone mineral density in children with tubulointerstitial nephropathies. Examination included estimation of phosphorus-calcium metabolism and bone tissue metabolism and densitometry of forearm bones by usage of US densitometer Omnisense 7000 (Israel) and X-ray densitometer DTX-200 (USA). Disorders of bone mineral density occurred in 54,3% of examined children. Decreased bone mineral density was more frequent in infancy. Parameters of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase remained normal both in active stage of nephropathy and in remission. Activation of bone metabolism parameters occurred, and proportionality of their activation determined state of bone mineral density. Severity of bone mineral density changes depended on activity of nephropathy, on frequency of relapses, and decrease of BMC (g), BMD (g/m²) and Z-score progressed with increase of relapses frequency.

Key words: children, tubulointerstitial renal diseases, bone mineral density, bone metabolism, bone densitometry.

Научный интерес к изучению состояния костного скелета – оценке его качества (прочности костной ткани) и количества (степени его минерализации) – все чаще проникает в сферу педиатрии [1, 2]. Нарушения структуры и функции органов, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, являются причиной различных патологических состояний и нередко приводят к развитию в детском возрасте остеопороза. Исследования Щеплягиной Л.А. и соавт. [3] практически здоровых детей 5–16 лет позволили выявить снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у

10–30% обследованных, степень которого зависела от возраста детей. В период формирования костного скелета у 15–25% детей и подростков регистрируются переломы и уже к 15 годам около 10% подростков переносят хотя бы один перелом [4]. В связи с этим для своевременной диагностики ранних стадий остеопении и остеопороза необходимо совершенствование методов количественной оценки МПКТ у детей, а для верификации выявленной остеопении/osteoporоза — совершенствование биохимических методов и исследование молекулярно-генетических маркеров

Контактная информация:

Коровина Нина Алексеевна – д.м.н., проф. каф. педиатрии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Адрес: 125480 г. Москва, ул. Героев Памфиловцев, 28

Тел.: (495) 496-52-38, E-mail: kafedra25@yandex.ru

Статья поступила 1.09.10, принята к печати 30.09.10.

костного метаболизма, отражающих процессы остеосинтеза и костной резорбции [5]. Состояние кальций-фосфорного обмена исследуется путем определения уровня общего и ионизированного кальция в крови, общего и неорганического фосфора, экскреции кальция и фосфора с мочой, экскреции кальция с мочой натощак относительно концентрации креатинина в этой же порции мочи. Также определяется концентрация щелочной фосфатазы, продуцируемой остеобластами и являющейся своеобразным маркером активности остеобластов. Высокоинформативным методом диагностики остеопороза является измерение уровня кальций-регулирующих гормонов: паратиреоидного гормона, кальцитонина, активных метаболитов витамина D. Еще один подход к оценке костного метаболизма – определение концентрации остеокальцина в сыворотке крови, как показателя остеогенеза и С-концевого телопептида, как маркера костной резорбции. Остеокальцин – основной неколлагеновый белок кости, который синтезируется остеобластами и одонтобластами. Его концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани, поскольку остеокальцин крови – результат нового синтеза, а не освобождения его при резорбции кости. Он является показателем уровня костного метаболизма в целом, а также возможным прогностическим индикатором при заболевании костей. Остеокальцин является витамин К-зависимым белком. Кроме того, прямое влияние на его синтез оказывают кальций-регулирующие гормоны – кальцитонин, паратиреоидный гормон, витамин D, а также другие регуляторные факторы. Более 90% синтезируемого остеобластами остеокальцина у молодых и около 70% у взрослых людей включается в костный матрикс, а остальная часть попадает в кровоток. Выводится остеокальцин из кровотока почками (посредством клубочковой фильтрации и деградации в почечных канальцах), поэтому его уровень в крови зависит от функционального состояния почек. Остеокальцин считается «золотым стандартом» среди маркеров костеобразования.

В качестве показателя костной резорбции в сыворотке крови исследуется β -cross (С-концевой телопептид), продукт распада коллагена 1-го типа. При физиологически или патологически повышенной резорбции кости коллаген 1-го типа разрушается быстрее, и при этом соответственно повышается уровень фрагментов коллагена в крови. Определение β -cross в крови имеет принципиальное преимущество – он не подвергается дальнейшему катаболизму. Исследование β -cross в крови показано не только для мониторинга активности резорбтивных процессов в костной ткани, но и для оценки эффективности проводимого лечения. Измерение уровня биохимических маркеров позволяет оценить активность патоло-

гического процесса в костной ткани, правильно назначить необходимые препараты и провести оценку эффективности терапии.

Особенно актуальны исследования нарушений процессов формирования костной ткани у детей с различной хронической патологией, приводящей к изменению фосфорно-кальциевого гомеостаза, в том числе и при заболеваниях почек.

Способность почки выполнять гомеостатические функции обуславливает ведущую роль этого органа в процессах остеогенеза [6]. Однако в основе остеоуральных взаимодействий, помимо регуляции фосфорно-кальциевого обмена, лежат многогранные межклеточные взаимосвязи, участвующие в повреждении почечной паренхимы и изменениях костного ремоделирования. В литературе в основном представлены сведения о нарушениях МПКТ при почечной недостаточности и применении глюкокортикостероидной терапии при нефротической форме гломерулонефрита [7–9]. Однако причины остеопений и характер нарушений костного метаболизма при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек практически не изучены.

В связи с этим целью нашего исследования явилось установить частоту и характер нарушений костного метаболизма при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей в зависимости от активности заболевания, частоты обострений.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 151 ребенок в возрасте от 1 года до 16 лет с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий развития органов мочевой системы (удвоение чашечно-лоханочной системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нефроптоз, дистопия почки) и 76 больных с оксалатной нефропатией. 124 ребенка (54,6%) обследованы в активный период заболевания или в стадию оксалурии, 103 ребенка (45,4%) – в период клинико-лабораторной ремиссии. Ни у одного больного на момент обследования не выявлены признаки нарушения азотовыделительной функции почек, снижения клубочковой фильтрации.

У всех детей определяли содержание кальция, фосфора, уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови и их экскрецию с мочой, у 61 ребенка в возрасте от 10 до 16 лет исследованы остеокальцин и С-концевой телопептид (β -cross) сыворотки крови иммуноэлектрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Eleksis фирмы Roche (Швейцария), а также значения кальций-креатининового коэффициента. Определение МПКТ (дистального отдела костей предплечья) проводилось на ультразвуковом и рентгеновском денситометрах с педиатрической базой (Omnisense 7000, Израиль и DTX-200, США) с оценкой содержания костного минерала (ВМС, г), МПКТ (BMD, г/см²) при рентгеновской денситометрии, оценкой скорости звука SOS (м/с) – при ультразвуковом исследовании плотности костей, а также Z-критерия при обоих методах исследования.

На основании полученных денситометрических данных МПКТ все больные пиелонефритом и оксалатной нефропатией были разделены на 3 группы в зависимости от степени изменения Z-score: 1-я группа (n=104) – дети со значением Z-критерия до -1 (нормальные показатели МПКТ); 2-я группа (n=57) – дети, имеющие Z-критерий от -1 до -2 (группа риска по развитию остеопении); 3-я группа (n=66) – дети со значением Z-критерия ниже -2 (снижение МПКТ ниже хронологического возраста^{*}). Кроме оценки состояния костной ткани по данным денситометрии, нами проведены исследования показателей МПКТ в зависимости от нозологии, возраста детей, активности и частоты обострения заболеваний.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования выявили изменения МПКТ у 54,3% обследованных детей с тубулоинтестициальными заболеваниями почек, при этом снижение МПКТ ниже хронологического возраста отмечалось у 25% из них. Изменения МПКТ (Z-score ниже -1) чаще определялись у больных пиелонефритом (61%).

При анализе возрастных особенностей показателей МПКТ отмечено, что ни у одного больного второго года жизни не определялись нормальные уровни Z-score (до -1), что, вероятно, связано с воздействием на ребенка раннего возраста неблагоприятных интра- и антенатальных факторов, а также широкое распространение у них рахита как одного из факторов риска развития остеопении. С 2-летнего возраста выявляется тенденция к увеличению процента детей с нормальным показателем Z-score с 22,2% до 33,3% к 4 годам. Далее частота детей с нормальными показателями Z-score вновь уменьшается, составив к 8 годам 2%, что, вероятно, связано с повторным «скачком» роста и сниженным потреблением кальция с пищей. Во всех возрастных периодах наблюдались дети группы риска по развитию остеопении (Z-score от -1 до -2). Нормальные показатели МПКТ у больных хроническими заболеваниями почек определялись чаще в пре- и пубертатном возрасте, что отражает, видимо, процесс интенсификации метаболических процессов в этот возрастной период (рис. 1).

Несмотря на выявленные изменения МПКТ по данным денситометрии, у всех детей с пиелонефритом и оксалатной нефропатией выявлены нормальные уровни кальция и фосфора, щелочной фосфатазы сыворотки крови. При этом у всех детей выявлена гипокальциурия ($0,88 \pm 0,09$ и $1,0 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно), что, видимо, обусловлено необходимостью сохранения нормального баланса кальция в организме.

При исследовании содержания в крови β -cross и остеокальцина у всех детей (61 больной) наблю-

далось их увеличение по сравнению с возрастной нормой. Сопоставление денситометрических показателей МПКТ с показателями костной резорбции (β -cross) и остеосинтеза (остеокальцин) позволило выявить соразмерность изменений их уровня при нормальных показателях МПКТ, которые сопровождалась нормальными значениями кальций-креатининового коэффициента ($0,12 \pm 0,03$). У детей с показателями Z-score ниже -2 отмечалось превалирование активации β -cross, который был увеличен в 2,4 раза по сравнению с нормой; при этом кальций-креатининовый коэффициент был повышен до $0,53 \pm 0,05$, что свидетельствует об интенсификации процессов резорбции костной

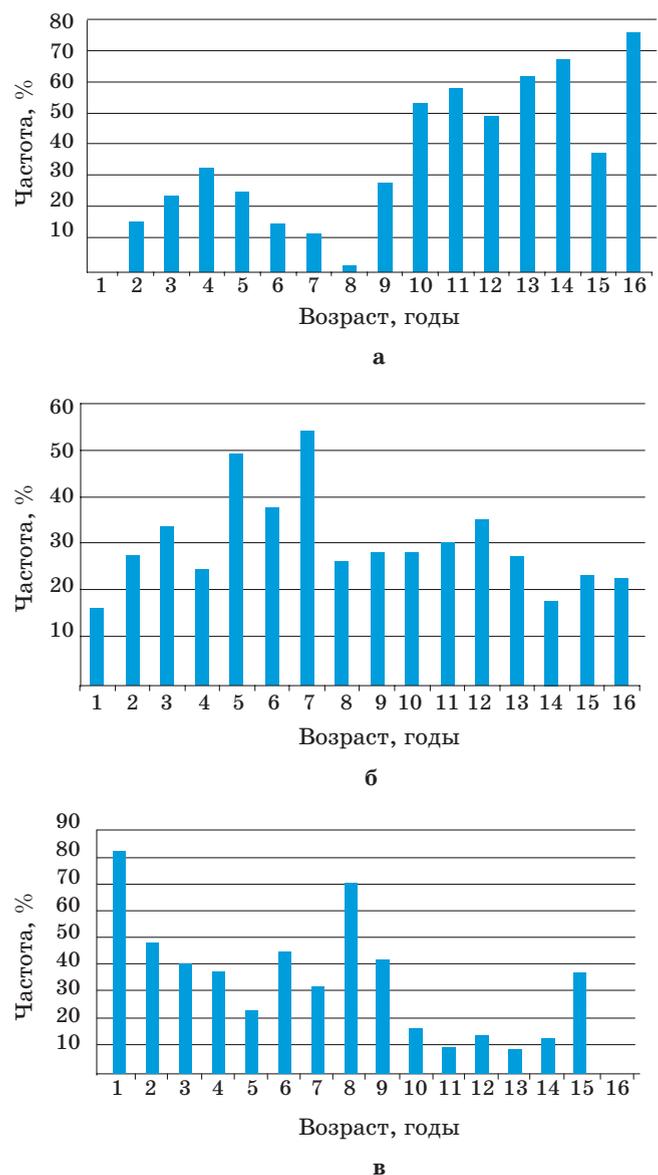


Рис. 1. Характеристика Z-score при заболеваниях почек по данным денситометрии в зависимости от возраста детей: а – Z-score до -1; б – Z-score от -1 до -2; в – Z-score > -2.

^{*}Pediatric Official Positions 2007 of the International Society for Clinical Densitometry. Mode of access: <http://www.ISCD.org>. – Date of access: 29.04.2008

Таблица

**Показатели костного метаболизма и фосфорно-кальциевого обмена
при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек**

Показатели	Стадия заболевания				Нормы лаборатории
	пиелонефрит		оксалатная нефропатия		
	активная (n=78)	ремиссия (n=73)	оксалурия (n=46)	без оксалурии (n=30)	
β -cross, нг/мл	0,91±0,01	1,33±0,09*	1,79±0,14	1,23±0,19**	< 0,573
Остеокальцин, нг/мл	15,9±7,1	35,8±4,7	28,9±3,1	18,9±2,5 **	2,8–13,7
Кальций крови, ммоль/л	2,34±0,05	2,52±0,03*	2,48±0,05	2,32±0,03**	2,15–2,57
Фосфор крови, ммоль/л	1,48±0,14	1,52±0,07	1,45±0,06	1,4±0,06	0,85–1,8
Щелочная фосфатаза, Ед/л	270±17,4	298±29,3	357,4±25,2	330±14,1	до 7 лет 100–720 7–14 лет 64–450
Кальций мочи, ммоль/сут	0,77±0,1	1,15±0,15*	1,65±0,14	1,03±0,1**	1,25–6,20
Фосфор мочи, ммоль/сут	36,4±15	40,6±10	28,38±6,4	26±3,4	25,80–48,4

$p < 0,05$: * при сравнении показателей у больных с активной и неактивной стадией пиелонефрита, ** при сравнении показателей у больных с и без оксалурии.

ткани при хронических тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. Дети из группы риска по развитию остеопении (Z-score от -1 до -2) также имели превалирование показателей костной резорбции над костеобразованием. Значения β -cross в крови у детей со сниженными показателями МПКТ были статистически выше ($1,97 \pm 0,18$ нг/мл), чем при нормальных показателях МПКТ ($0,64 \pm 0,08$ нг/мл) ($p < 0,05$). Следует отметить, что при сниженных показателях МПКТ наряду с высокими значениями β -cross уровень остеокальцина был значительно выше ($41,7 \pm 7,2$ нг/мл), чем при нормальной МПКТ ($17,01 \pm 2,5$ нг/мл, $p < 0,05$). При этом у больных оксалатной нефропатией содержание остеокальцина и β -cross в крови было выше, чем у детей с пиелонефритом.

Проведенные исследования позволили выделить два варианта нарушений показателей метаболизма костной ткани у детей с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек в зависимости от степени активации и соразмерности остеогенеза и костной резорбции:

1) компенсированный, который характеризуется соразмерной активацией как показателей костной резорбции, так и остеогенеза или превалированием процессов остеогенеза над резорбцией кости. При этом кальций-креатининовый коэффициент сохраняется в пределах нормальных показателей ($0,11 \pm 0,02$);

2) декомпенсированный, при котором отмечается превалирование процессов костной резорбции над остеогенезом. У этих больных кальций-креатининовый коэффициент ниже нормальных показателей ($0,34 \pm 0,06$).

Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в активный период пиелонефрита и в стадию клинико-лабораторной ремиссии показала, что в активный период заболевания наблюдаются более низкие значения суточной экскреции кальция с мочой, а также содержания β -cross и остеокальцина. У детей с оксалатной нефропатией отмечались более высокие значения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в стадию выраженной оксалурии (см. таблицу).

Анализируя давность заболеваний почек и частоту их обострений у детей с вторичным пиелонефритом отмечено, что у детей со сниженными показателями МПКТ частота обострений была в 2 раза больше ($3,03 \pm 0,4$), чем при нормальных показателях МПКТ ($1,5 \pm 0,1$) ($p < 0,05$).

При этом у детей с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек с редкими обострениями заболевания в течение года (1–2 обострения) чаще определялись нормальные показатели МПКТ (соответственно у 58,2% и 45,5%) (рис. 2). С увеличением частоты обострений нарастала степень снижения МПКТ, достигая максимума при обострении заболеваний более, чем 5 в год (71,4% и 58,4% соответственно) ($p < 0,05$). Давность заболевания не имела существенного влияния на степень изменения МПКТ.

Полученные данные являются основанием для контроля за МПКТ у больных тубулоинтерстициальными заболеваниями почек и своевременной коррекции выявленных изменений, особенно при частых обострениях заболевания и выраженной оксалурии. При этом наиболее оправданным явля-

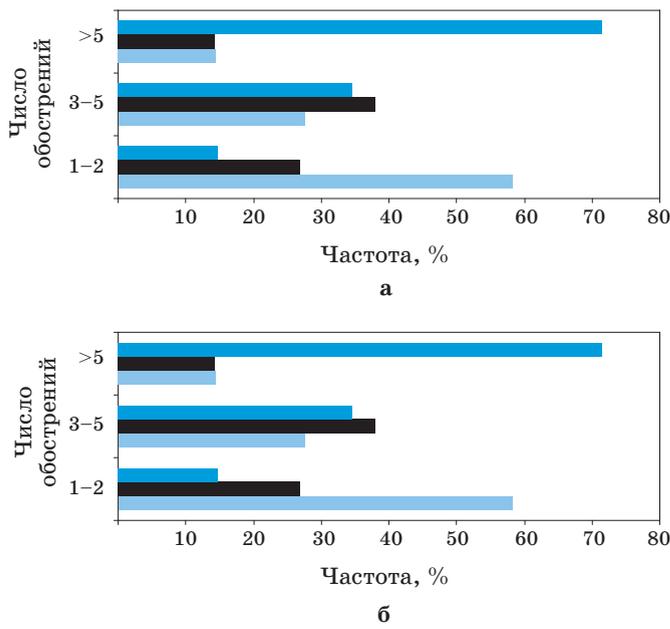


Рис. 2. Характеристика МПКТ в зависимости от частоты обострений вторичного пиелонефрита (а) и тубулоинтерстициальных заболеваний почек (б).

■ – Z-score до -1; ■ – Z-score от -1 до -2; ■ – Z-score > -2.

ются коррекция диеты, физической активности и назначения препаратов кальция в течение 3–6 месяцев.

Выводы

1. Денситометрические (рентгеновское и ультразвуковое) исследования позволили выявить у 54,3% больных тубулоинтерстициальными заболеваниями почек изменения МПКТ.

2. Возрастные особенности остеопении при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек характеризуются меньшей частотой снижения и степенью выраженности нарушений МПКТ у больных старшего возраста.

3. Снижение МПКТ у больных тубулоинтерстициальными заболеваниями почек не сопровождалось изменением содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови.

4. При тубулоинтерстициальных заболеваниях почек в активный период болезни у всех больных отмечалось повышение в сыворотке крови как показателей костной резорбции, так и остеосинтеза, соразмерность которых определяла характер и степень структурных нарушений костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Научно-практическая программа «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика» Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. Под ред. Н.А. Коровиной, В.А. Петерковой и др. М.: Междунар. фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2006.
2. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Остеопороз у детей. М.: МЗиСР РФ, 2005.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко Т.В. и др. Остеопения у детей. Пособие для врачей. М.: НЦЗД, 2005.
4. Шилин Д.Е. Молоко и как источник кальция в питании современных детей и подростков. Педиатрия. 2006; 2: 21–27.
5. Тыртова Д.А., Эрман М.В., Тыртова Л.В., Ивашикина Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состо-

яние проблемы. Вестн. Санкт-Петербургского университета. 2009; 11 (вып. 2): 164–177.

6. Вандер А. Физиология почек. СПб.: Питер, 2000.

7. Игнатова М.С. Гломерулопатии и гломерулонефриты. В кн.: Детская нефрология. Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева. М.: Медицина, 1989: 214–243.

8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Нефротический синдром с минимальными изменениями. В кн.: Лечение заболеваний почек у детей. Под ред. И.В. Маркова, М.В. Неженцева, А.В. Папаяна. СПб.: Сотис, 1994: 155–66.

9. Длин В.В. Современные подходы к комплексной терапии вирусассоциированного гломерулонефрита у детей. В кн.: Нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: «Медпрактика-М», 2003; 3: 113–118.