

Клиническая оценка возрастной минерализации костной ткани у детей

В последнее десятилетие все больше появляется научных данных, свидетельствующих о том, что понимание этиопатогенеза остеопороза взрослых неразрывно связано с изучением возрастных особенностей формирования и минерализации костного скелета у детей (Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2003, Dambacher M.A., Kissling R., Neff M., 1998, Delmas P.D., Stenner D., Wahner H.W., Mann K.G., Riggs B.L., 1983, Sentongo T.A., Haber B. 1999). Однако исследований, посвященных анализу накопления костной массы на разных этапах возрастного развития крайне мало.

Изучение костной минеральной плотности у детей проводилось в основном у профессиональных спортсменов, лиц, потребляющих недостаточное количество кальция и белка, с выраженной гипокинезией, заболеваниями, способными вызвать нарушения кальциевого обмена и костного метаболизма (Bachrach L.K., 1993, Bailey D.A., Martin A.D., McKay H.A., 2000, Brandey M. et al., 2000, Coeverden S.C., De Ridder C.M., Roos J.C. et al., 2001, Heaney R.P., Abrams S., Dawson-Hughes B. et al., 2000, Szathmari M., Tulassay T., Arato A., Bodanszky et al. 2001, Sanberg M., Gardsell P., Johnell O., et al., 2001). Однако, эти работы не внесли окончательной ясности в проблему.

В научной литературе все чаще отмечают трудности объективного количественного анализа костной массы у детей (Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2004, C. Mjlgard, B.L. Tohmsen, 1997), поскольку дисгармонизация, дисинхронии развития, адаптационные реакции, свойственные растущему организму, могут существенно затруднять интерпретацию денситометрических показателей (Heaney R.P., Abrams S., Dawson-Hughes B. et al., 2000).

Одновременно приводятся данные о том, что использование адекватных нормативов имеет решающее значение для оценки возрастных особенностей костной минерализации, уточнения реальной распространенности остеопении в детской популяции, выбора методов и средств профилактики и лечения (Leonard M.B., Propet K.J., Zemel B.S. et al., 1999, Saggese G., Baroncelli G.I., Bertelloni S., 2001).

Изложенное определило цель настоящего исследования.

Цель работы: Выявить возрастные особенности, определить факторы, влияющие на минерализацию скелета у детей и обосновать методологию формирования возрастных нормативов костной массы и минеральной костной плотности.

Материалы и методы.

Всего обследовано 605 детей в возрасте от 5 до 16 лет, проживающих в г. Москве и Московской области, посещающих детские сады и общеобразовательные школы.

Дети не отличались по социальному статусу семьи, пищевым привычкам, двигательной активности и не имели хронической патологии, которая способна отрицательно влиять на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани.

В исследование не включались дети с наследственными и приобретенными заболеваниями костно-мышечной системы, хроническими заболеваниями печени, почек, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, синдромом мальабсорбции и профессиональные спортсмены.

Обследование детей проводилось по единому протоколу. Все дети осматривались педиатром, по показаниям - эндокринологом и другими специалистами.

Физическое развитие определялось в основном по абсолютным значениям длины и массы тела. Гармоничность физического развития оценивалась с использованием перцентильных таблиц по соотношению длины и массы тела (Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., и др., 1997).

Минеральная плотность костной ткани оценивалась методом 2-х энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) в двух точках скелета. Дистальный отдел костей предплечья исследован у 248 детей (119 мальчиков и 129 девочек); поясничный (L2-L4) отдел позвоночника - у 357 человек (194 мальчиков и 163 девочки).

Минеральную плотность дистального отдела костей предплечья диагностировали на денситометре «DTX-200», поясничного отдела позвоночника – на приборе «DPX-MD+».

Уровень минерализации скелета оценивался по содержанию минерала в костной ткани (BMC), минеральной костной плотности (BMD) и показателю Z-score. Последний характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме референтной базы прибора и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). Z-критерий использовался нами исключительно для определения частоты встречаемости остеопении и остеопороза у обследованных детей. В соответствии с критериями ВОЗ нормальная минеральная плотность диагностировалась при Z-score > -1 SD, остеопения - при Z-score < -1 SD, но > -2,5SD, остеопороз – при Z-score < -2,5 SD.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением интегрированного пакета прикладных программ «Statistika 6 для Windows». Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. При анализе полученных данных определяли среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратическое отклонение (сигма), медиану (Me), рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона (r), Манна – Уитни, Спирмана. Применялся регрессионный анализ. Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$, что принято в медицине и биологии. Работа проводилась в несколько этапов.

На первом этапе изучались показатели костной минеральной плотности и их вариабельность для каждого возраста с учетом пола. Возрастные закономерности костной минерализации оценивались в двух участках скелета, отличающихся характером костной ткани - дистальном отделе костей предплечья (содержит преимущественно кортикальную кость) и поясничном отделе позвоночника (содержит преимущественно губчатую кость).

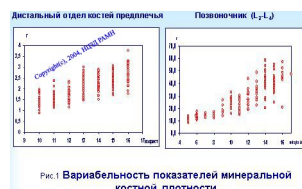
На втором этапе анализировались взаимосвязь минеральной костной плотности (абсолютных значений BMC и BMD) с возрастом, длиной, массой тела, площадью поверхности тела, индексом массы тела.

На третьем этапе формировались центильные таблицы костной минеральной плотности для каждого возраста и пола из популяционной выборки детей; определялась частота остеопении с применением референтной базы прибора; проводилась стандартизация показателей костной минеральной плотности по возрасту и длине на основе построения серии регрессионных кривых, которые наиболее точно отражают физиологическую зависимость между накоплением минерала в костной ткани и линейными размерами скелета.

На четвертом этапе дана оценка эффективности применения разработанных стандартизованных показателей для характеристики индивидуальных значений минеральной плотности костной ткани.

Результаты и их обсуждение.

При изучении возрастных особенностей минерализации костной ткани в участках скелета, отличающихся её характером, установлена значительная вариабельность костной минеральной плотности у обследованных детей (рис.1).



В дальнейшем возрастные особенности минерализации анализировались отдельно по данным денситометрии дистального отдела костей предплечья и поясничного отдела позвоночника.

Дистальный отдел костей предплечья.

Установлено нарастание минерала в костной ткани детей с 10 до 16 лет (рис.2).

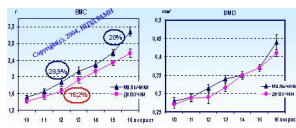


Рис.3 Возрастная динамика костной массы и костной минеральной плотности в дистальном отделе костей предплечья

Максимальный прирост отмечен у мальчиков – с 11 до 13 (на 28,9 %) и с 15 до 16 лет (20%), у девочек - с 12 до 13 лет (на 16,2%). При этом общее количество костной массы с 10 до 16 лет увеличивается соответственно на 103% у мальчиков и на 86% у девочек.

Уровень костной минеральной плотности (BMD) также повышается с 10 до 16 лет, независимо от пола. Однако темпы его увеличения значительно ниже. Прирост костной минеральной плотности за этот период в среднем составляет 57%.

Примечательно, что у мальчиков во всех возрастных группах средние значения костной массы и минеральной костной плотности выше, чем у девочек с достоверным отличием в 15 и 16 лет.

Поясничный отдел позвоночника.

В позвоночнике также как и в дистальном отделе костей предплечья отмечается увеличение костной массы с возрастом (рис.3).

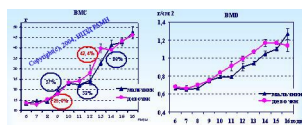


Рис.3 Возрастная динамика показателей минеральной плотности в позвоночнике (L₂-L₄)

Максимальный прирост выявлен у мальчиков - с 8 до 9 (36,9 %), с 11 до 12 (32%) и с 13 до 14 лет (26 %), у девочек - с 9 до 10 (29,6%) и с 12 до 13 лет (42,4%).

Обращает на себя внимание, что в поясничном отделе позвоночника, в отличие от периферических отделов скелета, содержание костной массы до 14 лет выше у девочек, чем у мальчиков с достоверной разницей в 11 и 13 лет.

Доказано, что темпы накопления минерала в позвоночнике выше, чем нарастание костной минеральной плотности (рис.4).

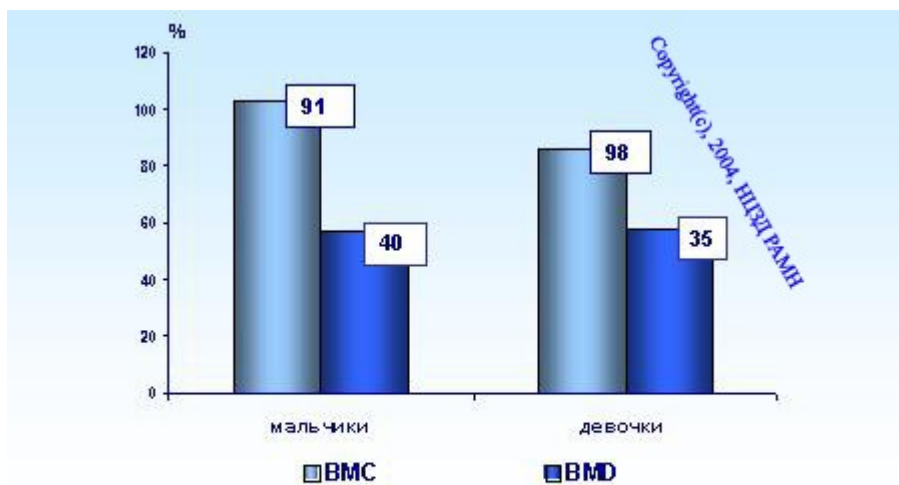


Рис.4 Прибавка показателей костной минеральной плотности с 10 до 16 лет (%), L₂ - L₄

С 10 до 16 лет костная масса в поясничном отделе позвоночника увеличивается у мальчиков на 91%, у девочек - на 98%, костная минеральная плотность соответственно – на 40 % и 35%.

Представляется важным, что в период полового созревания минеральная костная плотность в поясничном отделе позвоночника нарастает в 1,5 раза больше, чем в нейтральном возрасте, что имеет важное значение для накопления пиковой костной массы.

Костная масса и физическое развитие.

Доказано, что показатели костной минеральной плотности тесно взаимосвязаны с антропометрическими параметрами (длина, масса). Об этом свидетельствует однонаправленность возрастных показателей физического развития и накопления костной минеральной массы, а также наличие корреляций между костной массой, длиной и массой тела (рис.5).

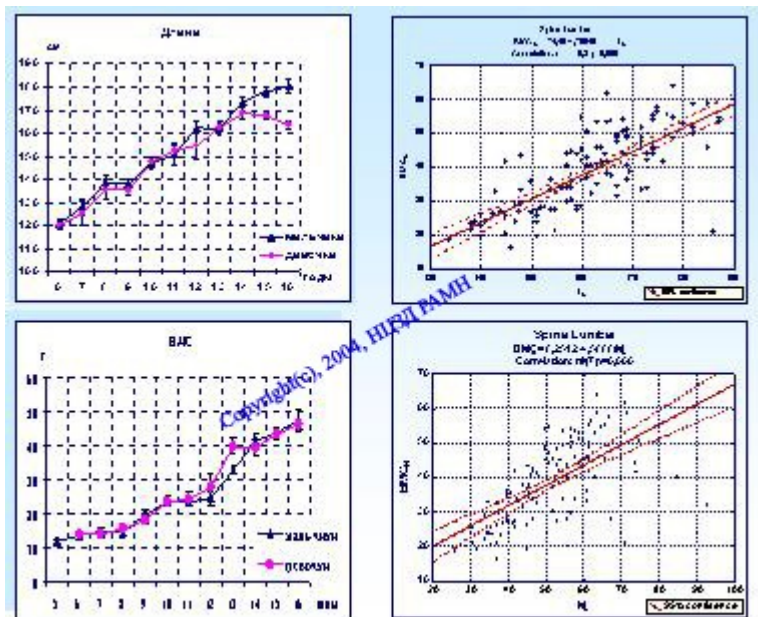


Рис. 5 Взаимосвязь ВМС с длиной, массой

Выявлено, что костная минеральная плотность взаимосвязана с типом физического развития. У детей с длиной и массой тела ниже 10% перцентиля средние показатели костной массы существенно ниже, независимо от исследуемого участка скелета (рис. 6).

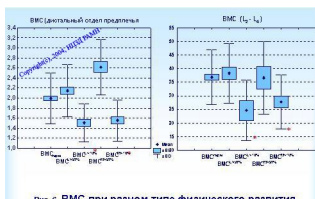


Рис. 6 ВМС при разном типе физического развития

Методология оценки нормы для возрастных показателей костной массы.

Есть данные о том, что для точной характеристики костной минеральной плотности необходимо иметь адекватные нормативы. В то же время решение этой проблемы является весьма трудной задачей, так как существует генетически детерминированный разброс индивидуальных значений костной массы и многообразие вариантов развития детей в изменяющихся условиях жизнедеятельности.

Качество здоровья современной популяции детей ухудшилось в последнее десятилетие. Намечилась отчетливая тенденция к децелерации физического развития и высокой распространенности хронических болезней.

В этих условиях все чаще отмечается необходимость разработки отечественных нормативов костной минеральной плотности у детей на разных этапах возрастного развития [Alffram P.A., Bauer G.Ch., 1962, Leonard M.B., Probert K.J., Zemel B.S. et al, 1999, Sojka L. A., Fairfield W. P., Klibanski A., 2002].

Существуют разные методы разработки нормативов. Наиболее часто используется метод распределения конкретных значений в процентных интервалах, выявляющих диапазон разброса отдельных показателей внутри возрастано-половой группы

При этом устанавливаются коридоры абсолютной и популяционной нормы (табл. 1). Иногда определяют «отрезные точки», которые позволяют выделять группы риска.

К сожалению, метод перцентильного распределения не учитывает особенности физического развития детей, которое тесно взаимосвязано с уровнем костной минерализации.

В последнее время в педиатрической практике достаточно часто применяют метод стандартных отклонений. Он предусматривает сравнение индивидуальных показателей со средневозрастными значениями. Этот метод лежит в основе компьютерной программы прибора и позволяет сравнивать костную массу обследуемого ребенка со средневозрастными показателями референтной базы. Однако при этом методе не учитываются этнические особенности, разброс физического и биологического развития детей в разных географических, природно-климатических и социально-экономических условиях.

При использовании референтной базы прибора установлено, что в популяции практически здоровых детей отмечается высокая частота остеопении. В среднем для обследованных детей 10-16 лет её уровень составил 55,5 %.

При обследовании на остеоденситометре в дистальном отделе костей предплечья остеопения диагностирована у 60% девочек и практически у каждого второго (48%) мальчика. В поясничном отделе позвоночника остеопения выявлена в среднем у каждого второго ребенка 10-16 лет (46 % - у мальчиков и 42 % - у девочек), и у каждого пятого 5-9 лет (рис.7).

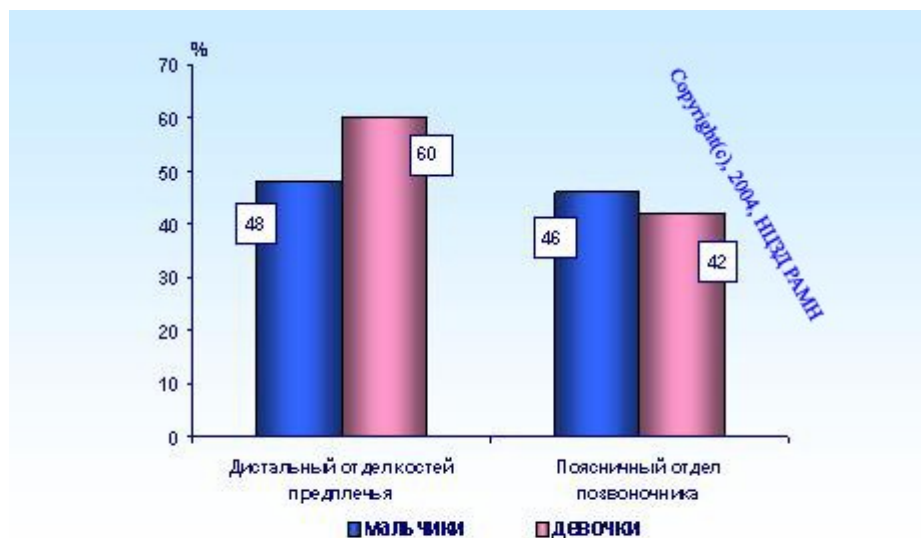
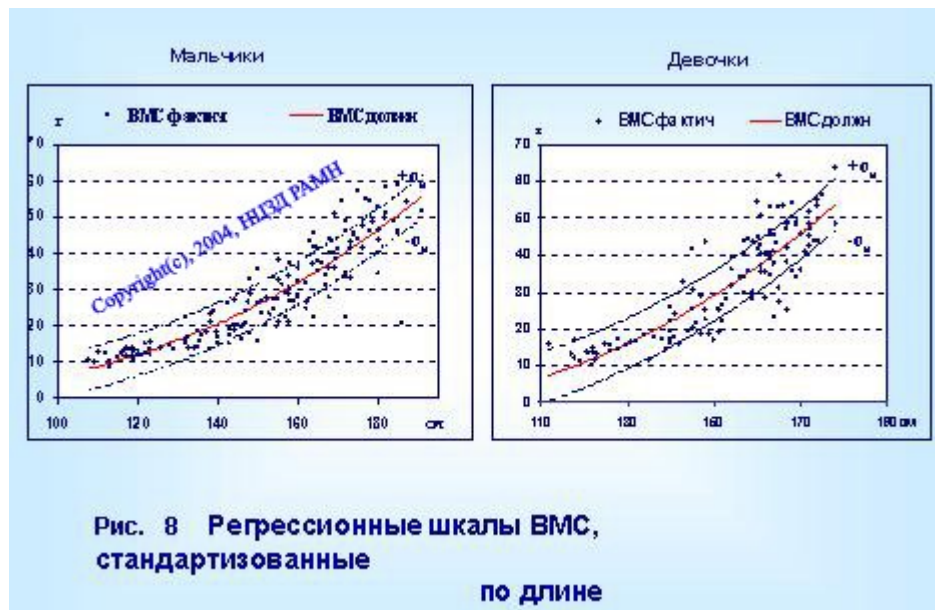


Рис 7 Частота остеопении по Z-критерию референтной базы прибора (%)

Значительный разброс показателей костной минеральной плотности внутри возрастных групп и вариабельность физического развития послужили основанием для поисков более адекватного методического подхода к разработке нормативов минеральной костной плотности.

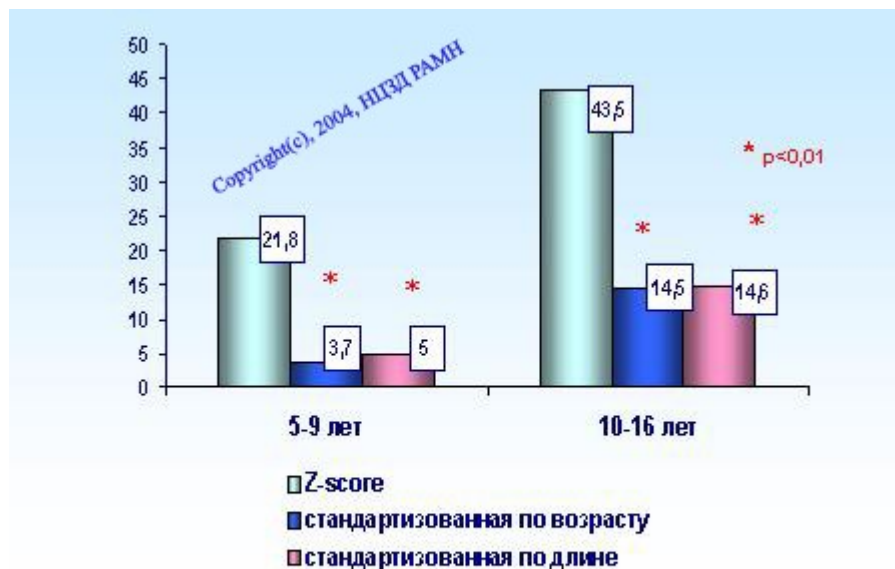
Известно, что в случаях значительного разброса возрастных значений функциональных показателей клинические физиологи нередко стандартизуют интересующие физиологические параметры по отношению к полу, возрасту или антропометрическим показателям. При этом выбор параметра для стандартизации определяется, как правило, степенью тесноты связи между изучаемыми величинами. Принимая во внимание, что накопление минерала в костной

ткани имеет нелинейную зависимость от ростовых процессов, возрастные нормативы костной массы и костной минеральной плотности рассчитывались на основе построения регрессионных кривых. Для этого использовали уравнение парной корреляции, $(y = a + bxc)$, где y — зависимая переменная (ВМС), x — независимая переменная (длина), $a = My - b \cdot Mx$. рассчитывали коэффициент регрессии b ($b = r \cdot sy / sx$) и частную сигму или сигму регрессии ($sv = sy \sqrt{1 - r^2}$) (рис.8).



Частная сигма (sv), как известно, является мерилем изменчивости зависимой переменной. В этом случае "Нормой" считается величина, соответствующая значению изучаемого показателя \pm сигма регрессии.

Установлено, что применение стандартизованных по возрасту и длине показателей ВМД в среднем на 40% уменьшает частоту остеопении, полученной при использовании референтной базы прибора (Z-score), (рис.9).



Примечательно, что эта разница отличается в разных возрастных группах (рис. 10).

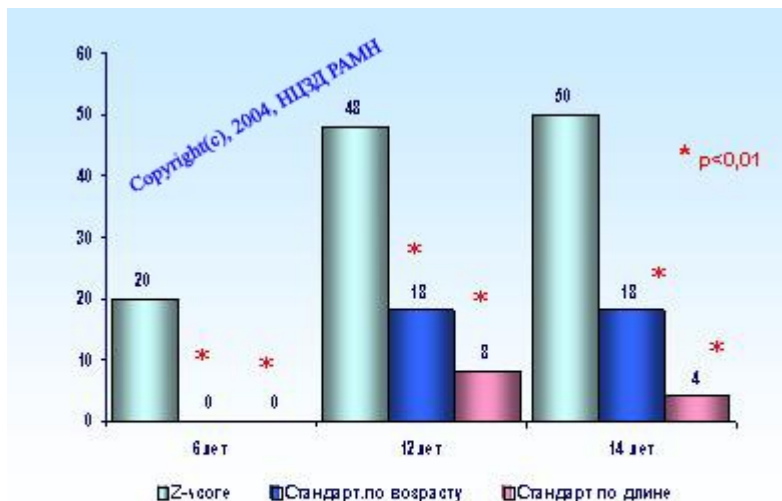


Рис. 10 Частота остеопении в зависимости от стандартизации (%)

Наиболее существенные половые отличия отмечены в 16 лет. Частота остеопении у девочек составляет 6%. У мальчиков частота остеопении в 16 лет колебалась от 33% при стандартизации по возрасту, до 22% - при стандартизации по длине тела (рис.11).



Рис. 11 Частота остеопении у детей в 16 лет в зависимости от стандартизации (%)

Более высокая частота остеопении в этом возрасте у мальчиков возможно обусловлена дальнейшим накоплением минерала в скелете вследствие увеличения его массивности и продолжающегося линейного роста.

Установлено, что использование стандартизованных показателей, особенно по длине, имеет большое значение для индивидуальной оценки костной минеральной плотности у детей с низкой длиной, избыточной и низкой массой тела, при задержке биологического развития (рис12).

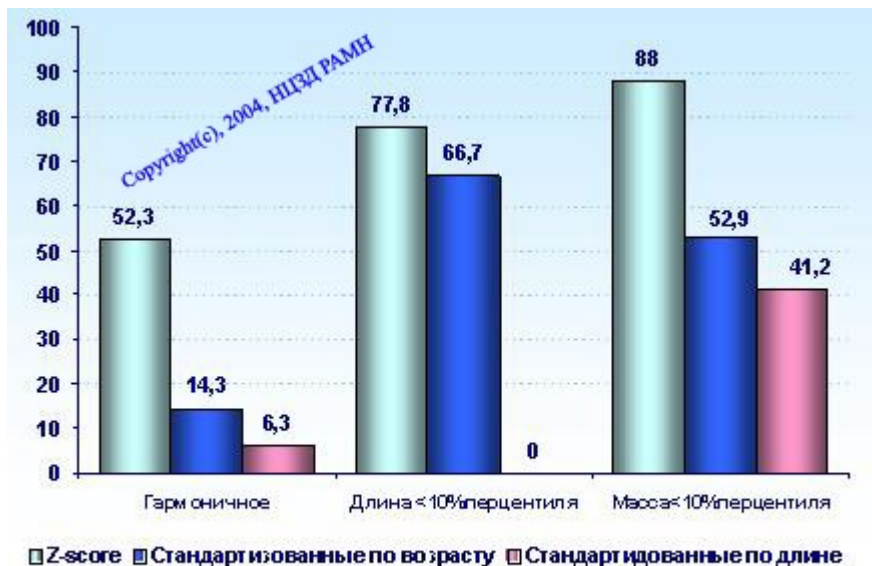


Рис. 12 Частота остеопении у детей с разным типом физического развития (%)

Клинический пример 1.

Иван 14 лет, Диагноз: атопический дерматит, поллиноз (стадия ремиссии)
 Длина тела - 144см (3%перцентиль), масса тела - 46 кг (50%)

Результаты денситометрии:

Показатели	Показатели прибора	Стандартизованные по возрасту		Стандартизованные по длине	
		Средняя «должная»	-1 сигма	Средняя «должная»	-1 сигма
BMC	20,1	36,25	29,6	22,65	16,76
BMD	0,75	0,92	0,81	0,74	0,64
Z-score	-2.7SD	-	-	-	-

При сравнении фактических показателей денситометрии со стандартизованными по возрасту, мальчик имеет сниженное содержание минерала в костной ткани (BMC) и минеральной костной плотности (BMD). При сравнении с «должными» по длине тела, содержание минерала и минеральная костная плотность мальчика в пределах нормы.

Заключение. Показатели, характеризующие костную прочность в пределах нормы.

Клинический пример 2.

Надежда Р. 11 лет 9 месяцев

Диагноз: Целиакия. Неполная клинико-лабораторная ремиссия. Дисхолия. Церебростенический синдром. Вторичная задержка физического развития. Длина тела - 138 см (25% перцентиль), масса тела - 28 кг (10% перцентиль) Костный возраст на момент обследования 7,5-8 лет.

Результаты денситометрии:

Показатели	Показатели прибора	Стандартизованные по возрасту		Стандартизованные по длине	
		Средняя «должная»	-1 сигма	Средняя «должная»	-1 сигма
BMC	15,8	28,88	21,05	20,72	13,81
BMD	0,644	0,84	0,7	0,76	0,63
Z-score	-2.7SD	-	-	-	-

У девочки имеется значительное снижение содержания минерала и минеральной костной плотности, при сравнении показателей со стандартизованными по возрасту. При сравнении с

показателями, стандартизованными по длине тела, оба показателя (содержание минерала и минеральная костная плотность) у девочки в пределах нормы.

Сравнение фактических данных девочки со стандартизованными в соответствии с костным возрастом, «должные» показатели равны:

Показатели	Показатели прибора	По костному возрасту	
		Стандартизованные по возрасту	
		Средняя «должная»	-1 сигма
BMC	15,8	15,88	8,05
BMD	0,644	0,683	0,545
Z-score	-2,7SD	-	-

Таким образом, при оценке фактических показателей девочки в соответствии с костным возрастом (показатель биологического развития) даже при стандартизации по возрасту BMC и BMD соответствует её биологическому возрасту и фактической длине тела.

Заключение. Рекомендуются лечение основного заболевания (целиакия), которое привело к отставанию в биологическом развитии.

Клинический пример 3.

Зарема Г., 14 лет

Диагноз: Распространенный порок развития бронхов (синдром Картагенера). Формирующееся легочное сердце. Деформация грудной клетки. ДН 1. Задержка физического и полового развития (I-III по Таннеру). Костный возраст на момент обследования 10 лет. Длина тела – 148 см (3% перцентиль), Масса тела – 29 кг (3% перцентиль)

По результатам денситометрии:

Показатели	Показатели прибора	Стандартизованные по возрасту		Стандартизованные по длине	
		Средняя «должная»	-1 сигма	Средняя «должная»	-1 сигма
BMD	0,617	0,992	0,854	0,76	0,63
Z-score	-3,5SD	-	-	-	-

При сравнении показателей со стандартизованными по возрасту, девочка имеет значительное снижение содержания минерала и минеральной костной плотности. При сравнении с показателями, стандартизованными по длине тела, и содержание минерала и минеральная костная плотность также ниже нормы. Если провести сравнение фактических данных девочки со стандартизованными по костному возрасту, то «должные» показатели равны:

Показатели	Показатели прибора	По костному возрасту	
		Стандартизованные по возрасту	
		Средняя «должная»	-1 сигма
BMC	14,2	22,24	14,41
BMD	0,617	0,78	0,65
Z-score	-3,5SD	-	-

Сравнивая фактические показатели в соответствии с костным возрастом (показатель биологического развития) у девочки также диагностируется пониженная костная масса и снижение костной минеральной плотности, но в меньшей степени, чем при применении референтной базы прибора, а именно – на уровне остеопении легкой степени.

Заключение. Рекомендовано лечение основного тяжелого заболевания, добавки кальция и витамина Д, занятия лечебной физкультурой.

Клинический пример 4.

Анна А. 10 лет 8 месяцев

Диагноз: нарушение осанки. Костный возраст на момент обследования 10-11 лет. Длина тела – 151 см (97% перцентиль), Масса тела – 45 кг (90% перцентиль)

По результатам денситометрии:

Показатели	Показатели прибора	Стандартизованные по возрасту		Стандартизованные по длине	
		Средняя «должная»	-1 сигма	Средняя «должная»	-1 сигма
BMC	19,2	28,52	22,13	29,68	22,77
BMD	0,79	0,88	0,75	0,88	0,74
Z-score	-0,6	-	-	-	-

Несмотря на то, что по Z-критерию и при сравнении показателей со стандартизованными по возрасту, девочка имеет нормальное значение BMD, отмечается существенное снижение содержания минерала в костной ткани.

Заключение. У девочки имеет место недостаточный по возрасту набор костной массы. Рекомендована дозированная физическая нагрузка, препараты кальция. Приведенные клинические примеры свидетельствуют об определенных преимуществах использования стандартизованных показателей костной минеральной плотности для повышения клинической ценности денситометрических исследований у детей.

Заключение.

Таким образом, выявленные закономерности накопления костной массы в процессе роста костной и развития ребенка и разработанные нормативы имеют значение для дифференциальной диагностики нормальных и патологических значений минеральной плотности у здоровых и больных детей и обоснования принципов и методов профилактики остеопении и остеопороза.

Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева

Научный Центр Здоровья Детей РАМН, Москва

Литература

1. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., и др. Морфофункциональные константы детского организма. Справочник.-М. «Медицина».-1997.-288 с.
2. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики// Русский медицинский журнал.-2003.-т.11.-№27(199).-с.1554-1556.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи// Российский педиатрический журнал.-2004.-№1.-с.4-11