

## ВОЗРАСТНОЙ ФАКТОР РИСКА СНИЖЕНИЯ ПРОЧНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Титова Е.В., Каладзе Н.Н.

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,  
г. Симферополь*

В детском возрасте одной из причин, формирующей недостаточный уровень минеральной плотности кости – наиболее значимого немодифицируемого фактора остеопороза у взрослых, повышающего риск переломов, последующей инвалидизации, ухудшения качества жизни, – является хроническое поражение органов и систем, участвующих в регуляции минерального гомеостаза.

**Цель нашей работы** – определить возрастной фактор риска формирования вторичной остеопении у детей, больных хроническим пиелонефритом (ХП), что позволит наблюдать группы риска для ранней профилактики остеопении.

**Материалы и методы исследования.** На Евпаторийском курорте было обследовано 310 детей в возрасте 7-16 лет (средний возраст  $12,06 \pm 2,0$  г.), больных ХП, из них 226 (72,9%) девочек и 84 (27,1%) мальчика. Обструктивная форма ХП наблюдалась у 244 (78,7%) больных, необструктивная – у 66 (21,3%) пациентов. Длительность заболевания к моменту наблюдения у 90 (29%) детей составляла 1-3 года, у 76 (24,5%) больных – 4-6 лет и у 144 (46,5%) пациентов – 7 и более лет. Контрольную группу (КГ) составили 30 практически здоровых детей. Группу сравнения (ГС) – дети, которые проживают в разных областях Украины (Поворознюк В.В., 2001). Основная группа (ОГ) всех детей, больных ХП, в зависимости от состояния костной ткани (КТ) была репрезентативно разделена на две: I группа – 116 пациентов с остеопенией, II группа – 194 больных с нормальным состоянием КТ.

**Методы исследования** включали общеклиническое обследование ребенка, оценку физического развития по соматоме-

трическим показателям, индексов пропорциональности. Определялся структурно-функциональный возраст костной системы (СФВКС) и темп развития костной ткани (ФВКС-НВКС). Исследование структурно-функциональных свойств костной ткани (СФСКТ) проводилось ультразвуковым остоденситометром “Achilles+” (Lunar-General Electric Medical Systems, США) с определением скорости распространения ультразвука (СРУ, м/с), широкополосного ослабления ультразвука (ШОУ, дБ/МГц), индекса прочности костной ткани (ИП, %) и оценкой полученных данных по Z-критерию.

Определялись биохимические маркеры минерального обмена (содержание кальция и фосфора в сыворотке крови и моче, уровень щелочной фосфатазы), функциональные показатели почек (скорость клубочковой фильтрации, канальцевая реабсорбция, клиренсы фосфата и кальция, канальцевая реабсорбция фосфатов). Методом ИФА в качестве маркера поражения проксимальных почечных канальцев исследовался уровень  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ МГ) в моче ( $\beta$ -2 MG ELISA, DRG Diagnostics, Германия); в сыворотке крови определялись уровни кальцийрегулирующих гормонов: паратгормона (ПТГ) – (I-PTH ELISA, DSL, США), кальцитриола (КТр) – (1,25 Vitamin D ELISA, Immundiagnostik, Германия), кальцитонина (КТн) – (Calcitonin ELISA, BIOMERICA, США) и гормона роста (ГР) (Хема-Медика, Россия); а также костные маркеры: остеокальцин (ОК) – (N-MI Osteocalcin, Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Канада) и дезоксипиридинолин (ДПД) – (Metra DPD EI kit, Quidel Corporation, США).

**Результаты и их обсуждение.** Анализ антропометрических показателей детей с ХП основной группы и здоровых детей контрольной группы (КГ), а также группы сравнения (ГС) общих отличий не выявил. Однако отмечено, что среди больных ХП мальчиков длина тела в 12-13 лет и масса тела в 16 лет достоверно выше, чем у здоровых сверстников соответствующего пола и возраста ( $p < 0,05$ ). У больных ХП девочек на фоне отсутствия отличий по росту наблюдалось отставание ( $p < 0,05$ ) от здоровых девочек по средним показателям веса (в возрасте 11-12 лет и в 16 лет) и окружности грудной клетки (ОГК) (с 11 до 16 лет), что свидетельствовало об измененной возрастной координации действия основных гормонов, регулирующих развитие ребенка.

Сниженный индекс массы тела (ИМТ) по отношению к возрастной норме отмечался у 126 (40,6%) детей с ХП. В результате, у детей с ХП основной группы было отмечено отставание по среднему уровню показателя ИМТ от здоровых детей КГ, а также ГС ( $p < 0,05$ ), свидетельствующее о нарушении пропорциональности физического развития (ФР), тенденции к астеничному телосложению. Наиболее часто снижение ИМТ наблюдалось в возрастном периоде от 10 до 12 лет (у 50,4% детей). Негармоничное физическое развитие (ФР) было отмечено у 104 (33,5%) детей, больных ХП. Наиболее часто ФР было дисгармоничным среди мальчиков в возрастном интервале от 10 до 12 лет за счет сниженных показателей веса и ОГК, среди девочек – в периоде 13-16 лет.

Отставание фактического структурно-функционального возраста костной системы от должнствующего (ФВКС-НВКС) отмечалось у 85 (27,4%) больных ХП, из которых у одной половины задержка в костном развитии была от 0,5 до 1 года, а у другой – рост костной ткани (КТ) был замедлен более чем на 1 год. В результате этого средние арифметические значения СФВКС и показателя (ФВКС-НВКС) у больных ХП детей общей группы были достоверно ниже ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ), чем у детей ГС и КГ. Это свидетельствовало об отставании детей с ХП от здоровых по костному возрасту (КВ) вследствие более низких темпов развития костной системы (КС).

У детей общей группы СФВКС прямо пропорционально зависел от возраста ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,05$ ). В 2 раза чаще отставание ФВКС от НВКС отмечалось у больных ХП в возрасте 10-12 лет (40%), по сравнению с возрастными периодами 7-9 лет (22,2%) и 13-16 (19,0%) лет. Это указывало на то, что значительная возрастная дисрегуляция в системе гипоталамус-гипофиз-половые железы оказывала определенное влияние на процессы костного формирования, и в конечном итоге это отражалось в развитии остеопении и повышенного риска костных переломов у детей с ХП. Положительная корреляционная зависимость между уровнем ФР и показателем КВ ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ) подтверждала высокую значимость последнего в оценке общего биологического развития ребенка.

Полученные нами данные при проведении ультразвуковой остеоденситометрии свидетельствовали о достоверном снижении средних значений всех костных характеристик у детей с ХП в сравнении с детьми КГ и ГС ( $p < 0,001$  (ИП, СРУ);  $p < 0,05$  (ШОУ)). Снижение ИП (%) ниже нормы (от -1 до -29%) наблюдалось у 37,4% детей с ХП, причем у 5,4% пациентов оно характеризовалось как остеопоротическое. Выраженность нарушений СФСКТ у детей с ХП зависела от календарного возраста ребенка, о чем свидетельствовали выявленные прямые корреляционные связи. Параметр ШОУ имел более тесную статистическую связь с возрастом ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ), чем показатель СРУ ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,001$ ). Параметр ИП имел положительную зависимость от календарного возраста ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ), и наиболее часто его снижение отмечалось у пациентов в возрасте 9 – 10 лет (у 60 – 57,2% больных), а также в 12 и 16 лет (у 48,9 и 46,2% детей).

Возрастная динамика ИП у детей с ХП имела ступенеобразный график, вследствие периодов отсутствия годовой прибавки показателя с 9, 11 и 14 лет и периодов значительного его прироста за год – с 10, 12 и 15 лет, тогда как у детей ГС данный параметр характеризовался плавным и равномерным увеличением с возрастом (рис. 1). Наиболее низкий уровень ШОУ у детей с ХП, по отношению к ГС, наблюдал-

ся в 10, 12 и 15 лет, что свидетельствовало о выраженном нарушении архитектоники КТ и повышенной ее хрупкости. Кривая возрастных значений параметра СРУ у больных ХП отличалась от соответствующего графика ГС более низким уровнем ( $p < 0,05$ ). На наш взгляд, у детей с ХП, на фоне пониженных показателей СФСКТ, сочетание наиболее низких значений ШОУ и СРУ в возрасте 10, 12 и 15 лет (начало и окончание периодов интенсивного роста и полового созревания) может приводить к повышенному риску развития переломов.

Изучение фосфорно-кальциевого гомеостаза у детей с ХП показало, что все среднестатистические биохимические и функциональные показатели минерального обмена не выходили за пределы возрастной нормы, кроме максимальной способности проксимальных почечных канальцев реабсорбировать фосфаты мочи ( $1,53 \pm 0,52$  ммоль/л.к.л.ф-та), которая у детей с ХП была выше нормы и уровня у детей КГ ( $1,13 \pm 0,89$  ммоль/л.к.л.ф-та,  $p < 0,05$ ). Средний уровень ионизированного кальция и

фосфора в сыворотке крови у больных ХП был ниже ( $1,07 \pm 0,14$  и  $1,30 \pm 0,35$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), чем у здоровых детей КГ ( $1,15 \pm 0,17$  и  $1,63 \pm 0,56$  ммоль/л). Также у пациентов, по отношению к КГ, наблюдалось снижение выведения Са и Р с мочой. На фоне увеличения функциональных показателей почек (СКФ, КР,  $\beta 2$ МГ) у больных ХП, по сравнению с детьми КГ ( $p < 0,05$ ), свидетельствующего о повышенной нагрузке, наблюдалось недостаточное поступление в организм больных кальция и фосфора, усугубляющееся при остеопении. Выявлена обратная зависимость ( $p < 0,05$ ) уровня активности ЩФ календарному возрасту ( $r = -0,32$ ), что указывало на снижение интенсивности процессов костного формирования с увеличением биологического возраста.

У детей с ХП средние уровни ( $M \pm SD$ ) кальций-регулирующих гормонов были в пределах нормы. Однако средний уровень КТр, составивший  $52,12 \pm 30,45$  пг/мл, достоверно был ниже ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых детей КГ (на 41,3%), и меньше у пациентов в более младшем возрасте. Содержа-

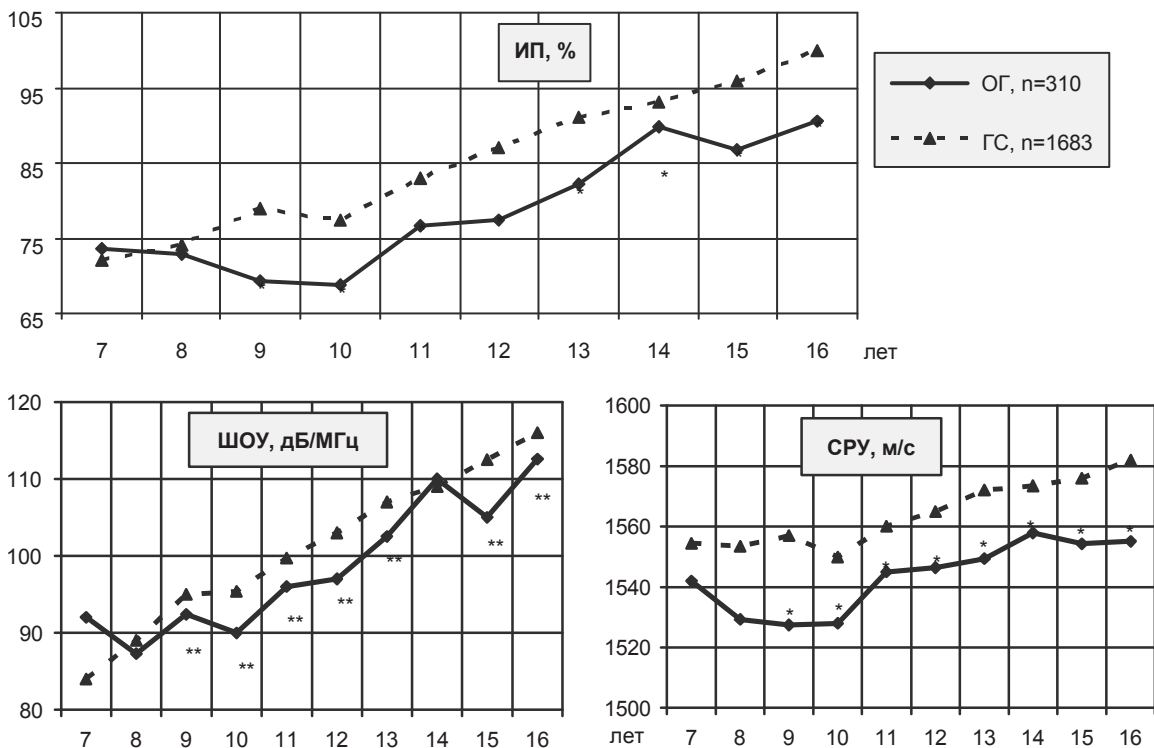


Рис. 1. Возрастная динамика костных показателей у детей с ХП (n=310).

Примечания: \* –  $p < 0,001$  достоверность отличия при сравнении ОГ с детьми ГС; \*\* –  $p < 0,05$  достоверность отличия при сравнении ОГ с ГС.

ние ПТГ в сыворотке крови больных ХП достоверно не отличалось от уровня детей КГ, равнялось  $40,68 \pm 9,69$  пг/мл, однако достоверно увеличивалось с возрастом. Средний уровень КТн у детей с ХП, равный  $4,52 \pm 7,98$  пг/мл, был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у детей КГ на 80,6% или в 5 раз, что было выражено у младших детей. У детей с ХП наблюдалось снижение среднего содержания ГР ( $1,32 \pm 1,33$  мМЕ/л) на 65,8% от уровня КГ и на 34% от нормы. Однако у больных в возрасте 10 – 12 лет ( $p < 0,05$ ) уровень ГР был достоверно выше, чем в других возрастах. Описанные отклонения уровней кальций-регулирующих гормонов у детей с ХП свидетельствовали об измененной гормональной регуляции минерального обмена, вероятно, на фоне компенсаторной адаптации организма, а также о дисгармоничном, асинхронном их участии в ходе биологического развития ребенка.

Это подтвердилось при изучении маркеров костного ремоделирования, которое показало, что уровень ОК в сыворотке крови больных ХП был в пределах возрастной нормы, однако на 22% ниже ( $p < 0,05$ ), чем у детей КГ, и равнялся  $91,26 \pm 24,18$  нг/мл. Это свидетельствовало о замедлении остеосинтеза вследствие пониженной остеобластической активности у детей с ХП. У пациентов в возрасте 10-12 лет отмечалось увеличение среднего уровня ОК по сравнению с больными других возрастов ( $p < 0,05$ ), что отражало усиление процессов косте-

образования, характерное для данного возрастного периода. Среднее значение показателя ДПД/ $Cr_{\text{мочи}}$  у больных ОГ было в норме, составляя  $4,65 \pm 3,72$  нмольДПД/ммольCr, и не отличалось от уровня детей КГ. Однако у пациентов с остеопенией данный параметр был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у детей ОГ и больных с нормальными СФСКТ, что указывало на преобладание у них процессов костной резорбции. Отмечена обратно пропорциональная зависимость уровня ДПД/ $Cr_{\text{мочи}}$  с календарным возрастом ( $r = -0,8$ ;  $p < 0,01$ ).

Анализ выявленных изменений в формировании костной ткани у детей с ХП, подтвержденных нарушением показателей минерального обмена, гормональной регуляции костного метаболизма, костных маркеров указывал на то, что хронический микробно-воспалительный процесс в почках у детей неизбежно приводит к нарушению формирования костной ткани вследствие замедления темпов ее развития. Возраст 10-12 и 15 лет (препубертатный, начало и конец пубертатного периодов) характеризуется высоким риском нарушения костного формирования, что позволило рассматривать его, как фактор риска развития и прогрессирования вторичной остеопении у детей с хроническим пиелонефритом.