

Минеральный обмен, гормональный гомеостаз и костный метаболизм в зависимости от состояния костной плотности у детей с хронической аллергической патологией

Белорусская медицинская академия последипломного образования

По современным представлениям хроническая аллергическая патология является значимым фактором риска развития нарушений костного формирования. В исследование включено 127 детей в возрасте 7-17 лет с аллергической бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. Цель исследования: представить характеристику гормонального гомеостаза, минерального и костного метаболизма в зависимости от состояния минеральной костной плотности у детей с хронической аллергической патологией. Не выявлено различий в гормональных и минеральных параметрах в зависимости от состояния костной плотности. Выявлены изменения в костном метаболизме у детей со сниженной костной плотностью в сравнении с пациентами, имеющими нормальную костную плотность.

Ключевые слова: дети, костный и минеральный метаболизм, гормональный гомеостаз, атопический дерматит, бронхиальная астма, денситометрия.

Нарушение костного формирования у детей – актуальная проблема педиатрии из-за высокой распространённости и влияния на манифестацию остеопороза у взрослых [2, 10]. Хроническая аллергическая патология (ХАП) – фоновое состояние для развития таких нарушений за счёт влияния на костную ткань сопутствующего ей аллергического воспаления, стероидной терапии и др. [1, 3, 5, 10].

Минеральный обмен и регулирующие его гормональные взаимодействия – ключевая детерминанта костного формирования. Кальций (Ca) – важнейший компонент костной ткани, способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, определяет уровень минеральной костной плотности (МКП) [2, 6]. Метаболизм магния (Mg) связан с Ca, его недостаток ведёт к увеличению костной резорбции, дисбалансу ремоделирования, развитию остеопороза [2, 3]. Фосфор (P) также является компонентом кости, сопряжён с Ca, его дефицит нарушает метаболизм Ca, избыток – изменяет архитектуру кости, снижает МКП [2, 3, 6]. Нормальное содержание цинка (Zn) способствует остеобластогенезу, снижает инкорпорацию свинца (Pb) в кости, дефицит – нарушает секрецию кальцитонина, процессы роста и синтеза белка. Адекватное поступление меди (Cu) активизирует синтез коллагена и эластина, повышает МКП, дефицит – снижает активность ремоделирования. Избыточное поступление алюминия (Al) и Pb ведёт к их накоплению в кости, нарушению её метаболизма, антагонизму с Ca, угнетению остеобластов [3].

Регуляция костного формирования опосредуется важнейшими кальцийрегулирующими гормонами – паратгормоном и кальцитонином; доказана роль в этом процессе иных гормонов – тиреоидных, кортизола, инсулина и др. [1, 3, 6]. Несмотря на очевидную вовлечённость в костное

формирование при нормальном и патологическом его течении, диагностическая роль отклонений минерального и гормонального гомеостаза в выявлении его нарушений остаётся недостаточно изученной. Большинство исследований, проведенных у здоровых детей и пациентов с различной патологией, подтверждают их жёсткую детерминированность, способность поддерживать своё постоянство даже при значительной степени костных нарушений [4, 5, 8, 9]. Вместе с тем, рядом исследователей получены различия в минеральном и гормональном гомеостазе в зависимости от уровня МКП у детей [4, 6, 8]. В одном из таких исследований содержание неорганического Р в крови предлагается использовать для раннего выявления сниженной минерализации кости, поскольку установлена связь увеличения его концентрации с дисбалансом гомеостаза Са [6].

Исследование маркёров костного метаболизма, наряду с рентгеновской денситометрией (DXA), лежит в основе диагностики нарушений костного формирования у детей [10]. Остеокальцин (ОК) – один из наиболее чувствительных и специфичных маркёров костного формирования [10]. Активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), несмотря на наличие в её составе иных (кроме преобладающего костного) изоферментов, в силу доступности остается важным индикатором костного формирования. Кальциурия в утренней моче – низкочувствительный маркёр костной резорбции, реагирующий лишь на значительную её степень. Коррекция показателя по уровню креатининурии снижает влияние функции почек, а соблюдение пациентом голодного интервала – влияние диеты, тем самым повышая его информативность. Неинвазивность оценки кальций-креатининового коэффициента (ККК) как маркёра резорбции, более высокая точность в оценке гиперкальциурии по сравнению с пробой Сулковича, наличие корреляции с уровнем кальциемии важны в педиатрической практике [3, 7]. Вместе с тем, диагностическая значимость маркёров костного метаболизма у детей, в отличие от взрослых, остаётся предметом дискуссии. Причина – в их значительной вариабельности под влиянием половых, возрастных, антропометрических и иных факторов [5, 10, 11].

Цель исследования: представить сравнительную характеристику гормонального гомеостаза, минерального обмена и костного метаболизма в зависимости от состояния МКП у детей школьного возраста с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АД).

Материал и методы

В исследование включено 127 пациентов с ХАП, в том числе 91 – с аллергической БА, 36 – с АД, любой степени тяжести, оба пола (мальчики 7–15 лет, девочки 7–17 лет), госпитализированных в УЗ «Минская областная детская клиническая больница». Получено информированное согласие каждого пациента, его родителей. Исключено 22 ребёнка с анамнестическим и/или клиническим указанием на иную патологию, приём лекарств, способных значимо влиять на костное формирование. Диагностику ХАП проводили в соответствии с действующими клиническими протоколами диагностики и лечения БА и АД.

Пациентам проведены: сбор анамнеза, антропометрия, оценка факторов

риска, полового и физического развития, осмотр, общеклинические и аллергологические исследования. Специальное обследование включило: DXA, оценку костного возраста, минерального (уровни общего Ca, Mg, неорганического P, Zn и Cu сыворотки, Al и Pb волос) обмена и гормонального (паратиреоидный (ПТГ), тиреотропный (ТТГ) гормоны, кальцитонин (Кцт), инсулин (Инс), кортизол (Ктз), свободный тироксин (Тсв) сыворотки) гомеостаза, маркёров костного метаболизма (ОК, ОЩФ, ККК).

Антропометрию проводили по стандартным методикам с измерением массы (МТ, кг), длины (ДТ, м) и индекса массы тела (ИМТ, масса, кг/(длина, (м)²)), окружности грудной клетки (ОГК, см). Физическое развитие оценивали по «Нормативным таблицам оценки физического развития различных возрастных групп населения Беларуси» (Л.И. Тегак с соавт., 1998). ИМТ оценивали по критериям ВОЗ, дефицитом считали его значение менее 18,5, нормой – от 18,5 до 24,9, избыточным ИМТ – выше 24,9.

DXA L1–L4 позвоночника проводили в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» на денситометре Lunar Prodigy Advance GE (США) с педиатрической программой, учётом пола, паспортного и костного возраста, МТ, ДТ, стадии пубертата. Анализировали: площадь сканируемой кости, см², содержание костного минерала, г (СКМ), МКП, г/см² (отношение СКМ к площади). При оценке результата использовали Z-критерий, отражающий величину стандартного отклонения (SD) МКП пациента от средней возрастно-половой нормы в соответствии с референтной базой. Согласно позиции Международного общества клинической денситометрии к низкой МКП относят значения Z-критерия равные или ниже -2 SD. Нами к снижению МКП отнесены значения Z-критерия равные или ниже -1 SD, что соответствует подходу ряда исследователей и концепции внимания к любой степени снижения МКП у детей [4, 5, 10]. Костный возраст определяли рентгенографией кисти в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» с последующей оценкой по атласу.

Общий Ca и креатинин сыворотки и мочи, Mg, неорганический P, активность ОЩФ сыворотки определяли в ЦНИЛ БелМАПО и лаборатории УЗ «Минская областная детская клиническая больница». Под ККК понимали отношение кальциурии к креатининурии в утренней порции мочи. ОК сыворотки определяли в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска иммуноэлектрохемилюминесценцией (Elecsys 1010, Германия). Содержание Zn, Cu в сыворотке, Al и Pb в волосах определяли в ЦНИЛ БелМАПО атомно-абсорбционной спектрофотометрией (nov AA 400, AAS vario 6, Германия). Содержание Тсв, Ктз, Инс, ПТГ, ТТГ, Кцт в сыворотке определяли в ЦНИЛ БелМАПО радиоиммунологическим методом (Berthold LB 2111, Германия).

При статистической обработке выполнен анализ соответствия распределения признаков закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка, при $p < 0,05$ распределение отличалось от нормального). В связи с несоответствием большинства признаков этому закону использовали непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, ранговая корреляция по Спирмену, ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, медианный

тест). Меры центральной тенденции и рассеяния данных рассчитаны методами описательной статистики; количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (М) и среднего квадратического отклонения (s), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ/UQ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Снижение МКП выявлено у 30,7% (39/127) пациентов с ХАП. Все пациенты разделены на подгруппы со сниженной и нормальной МКП, их характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика подгрупп в зависимости от состояния МКП

Параметр	Пациенты со снижением МКП	Пациенты с нормальной МКП	Различия между подгруппами (критерий Манна-Уитни)
Половой состав, м/д	29/10	54/34	$p=0,158$
Возраст, лет	13,4 (2,4) $p=0,171$	11,7 (9,2/13,9) $p=0,009$	$p=0,002$
ДТ, м	1,56 (0,13) $p=0,106$	1,54 (1,36/1,61) $p=0,021$	$p=0,047$
МТ, кг	45 (35/49) $p=0,001$	43 (31/55) $p=0,005$	$p=0,766$
ОГК, см	73,6 (7,1) $p=0,072$	73,5 (64,0/82,5) $p=0,012$	$p=0,919$
ИМТ, кг/(м) ²	17,0 (15,4/19,2) $p=0,000$	19,4 (3,9) $p=0,086$	$p=0,008$

Примечание: p – значимость для критерия Шапиро-Уилка.

Проведено сравнение подгрупп для исследования активности костного метаболизма в зависимости от уровня МКП. Установлены различия ($p=0,018$) в активности ОЩФ с преобладанием (625,9 (246,3) Е/л) у детей со снижением МКП по сравнению с подгруппой без её снижения (527,2 (208,6) Е/л). Не выявлено различий в уровнях ОК ($p=0,253$) и ККК ($p=0,131$) между подгруппами. В исследовании у детей со сколиозом получен иной результат, свидетельствующий о более низкой активности ОЩФ и синхронном увеличении кальциурии у детей со сниженной МКП, что интерпретировано как снижение формирования и активация резорбции [8]. В другом исследовании у детей с БА, имеющих снижение МКП, выявлены более высокие уровни ОК и маркера резорбции С-концевого телопептида в сравнении с детьми без

снижения МКП, что связывалось с более высокой активностью костного метаболизма в период усиленного роста [5].

Учитывая предположение о наличии возрастных и половых особенностей костного метаболизма у детей, необходимо учитывать эти факторы при его оценке [5, 10, 11]. Нами анализирована возрастная динамика маркёров с учётом пола. Проведено сравнение возрастной динамики уровней ОК, ОЩФ, ККК в диапазоне 7-17 лет для девочек и 7-15 лет для мальчиков. Установлены различия в уровнях ОК по годам жизни как у мальчиков ($p=0,001$), так и у девочек ($p=0,002$). Отмечено возрастание его уровня с пиком в 11-12 лет у девочек и такое же возрастание в 13-15 лет с пиком в 15 лет у мальчиков. Сходное по возрасту и полу возрастание выявлено и в активности ОЩФ у девочек ($p=0,001$) и мальчиков ($p=0,152$). Значимых возрастно-половых динамических различий в параметрах ККК не установлено.

С учётом этих данных проведёно повторное сравнение метаболических параметров в зависимости от уровня МКП с разделением по полу и возрасту. В наиболее многочисленной и значимой для активизации костного метаболизма и нарушений МКП старшей подгруппе (девочки 12-17 лет, мальчики 12-15 лет) отмечено превышение уровней ОЩФ ($p=0,004$), ККК ($p=0,007$) и ОК ($p=0,084$) у детей со снижением МКП в сравнении с пациентами без снижения. При разделении старшей подгруппы по полу у девочек не выявлено значимых различий в анализируемых параметрах. Результаты сравнения в старшей подгруппе мальчиков и её характеристика представлены в таблице 2. У мальчиков со снижением МКП выявлено преобладание активности ОЩФ и превышение ККК в сравнении с детьми, имеющими нормальную МКП, что может свидетельствовать о напряжении у них костного метаболизма.

Таблица 2. Возраст, антропометрические параметры и маркёры костного метаболизма в зависимости от уровня МКП у мальчиков 12-15 лет с ХАП

Параметр	Мальчики со снижением МКП	Мальчики без снижения МКП	Различия между подгруппами (критерий Манна-Уитни)
Возраст, лет	14,0 (0,8) $p=0,095$	13,5 (12,3/14,6) $p=0,029$	$p=0,108$
ДТ, м	1,62 (0,09) $p=0,240$	1,62 (0,12) $p=0,393$	$p=0,967$
МТ, кг	48,5 (41,0/52,0) $p=0,000$	54,1 (12,7) $p=0,784$	$p=0,061$
ОГК, см	75,9 (5,6) $p=0,163$	80,8 (8,5) $p=0,879$	$p=0,031$

ИМТ, кг/(м) ²	17,8 (16,0/19,3) p=0,000	20,4 (3,1) p=0,229	p=0,006
ОК, нг/мл	133,3 (109,3/ 190,3) p=0,032	138,7 (60,1) p=0,111	p=0,700
ОЩФ, Е/л	719 (561/791) p=0,039	612 (527/654) p=0,008	p=0,051
ККК	0,41 (0,37) p=0,084	0,14 (0,08/0,17) p=0,014	p=0,031
Са мочи, ммоль/л	2,87 (2,3) p=0,090	1,71 (1,32/2,44) p=0,000	p=0,582
Креатинин мочи, ммоль/л	7,81 (6,68/8,33) p=0,018	16,5 (8,16) p=0,067	p=0,001

Примечание: p – значимость для критерия Шапиро-Уилка.

Выявлены различия в антропометрических параметрах и креатинурии, которые, наряду с имеющимися различиями в денситометрических показателях, подчёркивают иную важную закономерность. Как упоминалось, ККК утренней мочи отражает костную резорбцию. Часто в исследованиях анализируется изменение лишь первой составляющей коэффициента (кальциурии). Уровень креатинурии приводится как свидетельство учёта исследователем влияния функции почек на кальциурию, в то время как он оказывает не меньшее влияние на расчёт ККК. Известно, что уровень креатинурии отражает концентрацию этого метаболита в крови, которая, в свою очередь, зависит от ряда факторов, включая объём мышечной массы [11]. Мышечная масса, безусловно, коррелирует с антропометрическими параметрами, т. е. можно говорить, что у более физически развитого ребёнка можно ожидать более высокую креатининемию и креатинурию и наоборот. В ряде исследований, включая проводимое нами, установлены сильные прямые корреляции денситометрических и антропометрических параметров, обосновывающие более высокие значения МКП у детей с высоким физическим развитием и наоборот. Можно предположить, что детям с низким физическим развитием свойственны не только более низкие денситометрические показатели, но и соответствующее снижение креатинемии и креатинурии в сравнении с более «крупными» сверстниками. Это ведёт к более высоким значениям ККК у них при прочих равных условиях за счёт более низкой креатинурии, никак не отражающей костную резорбцию. То есть вывод о превышении резорбции у одних пациентов по сравнению с другими может быть сделан только при различии в кальциурии между ними и не менее важной их сопоставимости по уровню креатинурии. Также очевидно, что оценка

ККК у детей со сниженной МКП может быть затруднена влиянием на него закономерно сниженной у них креатининурии, что не связано с функцией почек.

Ранее в нашем исследовании выявлены прямые значимые высокой силы связи денситометрических и антропометрических параметров, а также значимо более высокая частота снижения МКП у детей с низкими значениями МТ и ОГК. На настоящем этапе установлены прямые значимые связи между МТ ($r=0,21$, $p=0,012$), ОГК ($r=0,24$, $p=0,004$), ИМТ ($r=0,23$, $p=0,007$) и кретинемией, МТ ($r=0,43$, $p=0,000$), ДТ ($r=0,32$, $p=0,001$), ОГК ($r=0,42$, $p=0,000$), ИМТ ($r=0,37$, $p=0,000$) и креатининурией. Учитывая отсутствие различия в кальциурии между подгруппами мальчиков (таб. 2) и наличие такового по значениям ИМТ, ОГК и креатининурии, нельзя исключить связь превышения ККК в первой подгруппе с этими обстоятельствами, а не с повышением резорбции. Сходное заключение можно сделать и по результатам в старшей подгруппе, не разделенной по полу. Выявленное в ней превышение ККК у детей со снижением МКП в сравнении с пациентами без снижения также сопряжено со значимо ($p=0,001$) более низкими показателями у них МТ, ОГК, ИМТ и креатининурии, причём уровень кальциурии значимо ($p=0,406$) не различался (подгруппы сопоставимы по возрасту).

При сравнении содержания гормонов в зависимости от уровня МКП, как по группе с ХАП (таб. 3), так и при разделении её на подгруппы в соответствии с полом и возрастом, не выявлено статистически значимых различий, что может свидетельствовать о жёсткой гомеостатической детерминированности этого метаболического звена.

Таблица 3. Параметры гормонального гомеостаза в зависимости от уровня МКП у детей с ХАП

Параметр	Мальчики со снижением МКП	Мальчики без снижения МКП	Различия между подгруппами (критерий Манна-Уитни)
Тсв, пмоль/л	17,9 (4,1) $p=0,510$	17,0 (13,9/19,6) $p=0,000$	$p=0,247$
ТТГ, мМЕ/л	1,96 (1,46/ 2,41) $p=0,000$	2,13 (1,48/2,72) $p=0,005$	$p=0,188$
Инс, нмоль/л	73,8 (22,8/ 115,5) $p=0,000$	53,4 (29,3/81,8) $p=0,000$	$p=0,097$
Ктз, нмоль/л	245,6 (214,2/ 403,2) $p=0,000$	270,7 (227,2/ 353,3) $p=0,001$	$p=0,709$
ПТГ, пг/мл	42,0 (20,7/ 56,3) $p=0,000$	41,7 (21,5/56,6) $p=0,000$	$p=0,780$

Кцт, пг/мл	5,2 (0,2/10,2) p=0,000	1,50 (0,02/6,3) p=0,000	p=0,127
---------------	------------------------------	-------------------------------	---------

Примечание: p – значимость для критерия Шапиро-Уилка.

Сравнение исследуемых параметров минерального обмена также не выявило значимых различий между подгруппами в зависимости от уровня МКП. Исключением явилось преобладание уровня Zn в сыворотке у детей со снижением МКП, которое не выявлялось при последующем сравнении с учётом пола и возраста. Сходные результаты получены в исследовании у детей со сколиозом, установившем соответствие физиологической норме содержания общего Са и неорганического Р крови как у пациентов с остеопенией, так и детей с нормальной МКП [8]. В исследовании у здоровых детей также не выявлено различий в общем Са и Mg в зависимости от уровня МКП, а Р крови оказался значимо ниже при остеопении [4]. В исследовании у детей 5-17 лет с БА уровень общего Са соответствовал норме независимо от возраста и состояния МКП [5]. Полученный результат свидетельствует о жёсткой детерминированности минерального гомеостаза и низкой диагностической значимости его отклонений в выявлении нарушений костного формирования у детей с ХАП.

Выводы

1. Снижение МКП у детей с ХАП сопровождается активацией костного формирования, однако, его оценка затруднена имеющимися возрастными половыми особенностями.

2. Более высокий уровень маркера костной резорбции кальций-креатининового коэффициента утренней мочи при снижении МКП у детей с ХАП в сравнении с детьми без её снижения, может быть связан не с повышением резорбции, а с более низким уровнем креатининурии, наблюдающимся у таких пациентов.

3. Не установлено значимых различий в показателях минерального обмена и гормонального гомеостаза в зависимости от состояния МКП у детей школьного возраста с ХАП.

Литература

1. Арсеньева, Е. Н. Система ионизированный кальций-кальций-регулирующие гормоны при соматических болезнях у детей / Е. Н. Арсеньева [и др.] // Рос. педиатр. журнал. 2006. № 4. С. 60–63.

2. Беляева, Л. М. Рахит и остеопении в педиатрической практике / Л. М. Беляева, Е. Г. Неверо, Е. А. Колупаева // Медицинские новости. 2008. № 14. С. 17–22.

3. Казимирко, В. К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. 2-е изд., стереотип. Киев: МОРИОН, 2006. 160 с.

4. Картамышева, Н. Н. Показатели электролитов в крови и моче при остеопении у детей: материалы VIII Конгресса педиатров России

«Современные проблемы профилактической педиатрии» / Н. Н. Картамышева [и др.]. М., 2003. С. 148.

5. Томашевская, В. А. Остеопения у детей с бронхиальной астмой / В. А. Томашевская, Л. А. Щеплягина, В. А. Ревякина // Рос. педиатр. журнал. 2006. № 3. С. 54–57.

6. Храмцова, С. Н. Оценка уровня кальция и фосфора в прогнозировании остеопении у детей и подростков / С. Н. Храмцова // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2007. № 2. С. 47–50.

7. Чумакова, О. В. Кальций-креатининовый коэффициент в качестве маркера гиперкальциурических состояний у детей: материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» / О. В. Чумакова [и др.]. М., 2004. С. 456.

8. Шевченко, С. Д. Остеопенический синдром у детей и подростков, больных сколиозом / С. Д. Шевченко, Т. А. Ермак // Рос. педиатр. журнал. 2005. № 1. С. 21–24.

9. Яблокова, Е. А. Нарушение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Е. А. Яблокова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5, № 4. С. 56–61.

10. Campos, L.M.A. Osteoporosis in childhood and adolescence / L.M.A. Campos [et al.] // J. Pediatr. (Rio J.). 2003. Vol. 79, № 6. P. 481–488.

11. Mora, S. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders / S. Mora, G. Barera // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004. Vol. 39, № 2. P. 129–140.