

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

А.С. Почкайло, А.А. Галашевская, О.В. Водянова

**ОСТЕОПОРОЗ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.71-007.234-08-039.71-07-08-053.2(075.9)

ББК 54.18я73

П 65

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 29.12.2021 года (протокол № 9)

Авторы:

Почкайло А.С., заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент, руководитель республиканского центра детского остеопороза
Галашевская А.А., старший преподаватель кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
Водянова О.В., доцент кафедры лучевой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Лазарчик И.В., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Минская областная детская клиническая больница», к.м.н.
Кафедра педиатрии №1 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент, Е.Г. Косенкова).

Почкайло, А.С.

П 65

Остеопороз в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению : учеб.-метод. пособие / А. С. Почкайло, А. А. Галашевская, О. В. Водянова. – Минск : БелМАПО, 2022. – 94с.

ISBN 978-985-584-672-8

В учебно-методическом пособии отражены современные представления о терминологии, факторах риска, классификации, диагностике, лечении и медицинской профилактике остеопороза у детей.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Педиатрия» (дисциплина «Физиология развития и группы здоровья детей раннего возраста»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Детские болезни»); повышения квалификации врачей-педиатров, врачей общей практики.

УДК 616.71-007.234-08-039.71-07-08-053.2(075.9)

ББК 54.18я73

ISBN 978-985-584-672-8

© Почкайло А.С., Галашевская А.А.,
Водянова О.В., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ	8
КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	9
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	15
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	16
ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	19
ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	45
МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	83
ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ ПО ПРОБЛЕМЕ ОСТЕОПОРОЗА	94

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БАД	биологически активная(ые) добавка(и)
вит D	витамин D
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДЦП	детский церебральный паралич
ИМТ	индекс массы тела
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МЕ	международная единица
МКБ	Международная классификация болезней
МДД	мышечная дистрофия Дюшенна
МНН	международное непатентованное название
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
МПК	минеральная плотность кости
НО	несовершенный остеогенез
ОЩФ	общая щелочная фосфатаза
ОК	остеокальцин
ПТГ	паратиреоидный гормон
ПКМ	пиковая костная масса
ТТГ	тиреотропный гормон
ФЭГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
УЗ	учреждение здравоохранения
1,25(OH) ₂ D	1,25-дигидроксивитамин D
25(OH)D	25-гидроксивитамин D
DXA	двойная рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry)
ISCD	Международное общество клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry)
OMIM	онлайн медицинская база данных (каталог) генов человека и генетических нарушений «Менделевское наследование у человека» (Online Mendelian Inheritance in Man)
SD	стандартное отклонение
VFA	оценка переломов позвонков (vertebral fracture assessment)

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема остеопороза расширяет границы, трансформируясь из геронтологической проблемы в проблему междисциплинарную, в полной мере захватывая и педиатрическую практику. Ранее считалось, что развитие остеопороза связано с потерей костной массы и носит возрастзависимый характер, встречаясь преимущественно у пожилых людей. Тезис эндокринолога Ч.Дента об истоках сенильного остеопороза в детском возрасте положил начало эре активного изучения проблемы у детей. В настоящее время остеопороз не только признается актуальной проблемой здоровья ребенка, но и рассматривается как «педиатрическое заболевание с гериатрическими последствиями». Это утверждение тесно связано с концепцией формирования пиковой костной массы в детском возрасте, поскольку уже с раннего детства закладываются основы полноценного развития костной ткани, а в подростковом возрасте формируется большая часть генетически детерминированной ПКМ, накопление которой определяет прочность и плотность костной ткани, риск развития остеопороза и переломов в последующие годы жизни. Становится очевидным, что недостаточное накопление костной массы или снижение минеральной плотности кости под действием эндогенных и экзогенных факторов в этот решающий для формирования скелета период жизни способно индуцировать возникновение переломов и остеопороза уже в детском возрасте, а также детерминирует риск раннего возникновения и тяжелого течения остеопороза во взрослом возрасте.

Междисциплинарность проблемы подразумевает не только ее актуальность для широкого спектра врачей-специалистов – от неонатологов до геронтологов, но и целесообразность активного привлечения к ведению пациента с остеопорозом мультидисциплинарной команды специалистов с целью оказания пациенту всесторонних видов помощи, включая медицинские и социальные аспекты заболевания. Обширный спектр этиологических факторов способен индуцировать развитие первичных и вторичных форм остеопороза у детей, с их выявления начинается диагностика, а степень их модифицируемости лежит в основе успешной профилактики и лечения этого заболевания у детей. Современные диагностические и терапевтические возможности позволяют успешно выявлять и лечить это коварное и малосимптомное на ранних этапах заболевание, проводить эффективную профилактику на индивидуальном и популяционном уровнях.

Подготовленное учебно-методическое пособие является практико-ориентированным обзором отечественного и международного опыта по этой актуальной педиатрической проблеме. Авторами с признательностью будут приняты замечания и предложения со стороны коллег, которые просим направлять по следующему адресу: кафедра педиатрии, государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П.Бровки, корпус 3, дом 3, 220013, г.Минск, Республика Беларусь.

С уважением, авторский коллектив

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Специалистами используются различные определения понятия «остеопороз», но изложение сущности этого заболевания в них фактически не отличается. Для остеопороза характерно уменьшение костной массы в единице объема кости по сравнению с нормальными показателями у лиц аналогичного пола и возраста, нарушение микроархитектоники костной ткани. В результате этих изменений отмечается увеличение хрупкости костей (снижается их прочность) и повышается риск возникновения переломов. На конференциях по проблемам остеопороза в Копенгагене (1990), в Гонконге (1993) дано определение остеопороза как системного заболевания скелета.

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме.

Минимальная травма – падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшая травма.

Низкотравматический (низкоэнергетический) или остеопоротический перелом – перелом кости, произошедший при минимальной травме. В большинстве случаев низкотравматический перелом является следствием остеопороза.

Некоторые эксперты предлагают использовать термин «**патологический перелом**», т.е. перелом вследствие заболевания, а не травматического воздействия, например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, перелом вследствие болезни Педжета и т.д. Перелом вследствие остеопороза также можно отнести к патологическому перелому.

Патологический перелом – это перелом, который возникает на фоне предшествовавших ему структурных и количественных изменений костной ткани, снижающих ее прочность, поэтому происходит при незначительной травме или в отсутствие травмы.

В более узком смысле термин «остеопороз» у взрослых обозначает снижение МПК ниже $-2,5$ SD по данным DXA. По аналогии с этим термином, понятие «остеопении», «остеопенического синдрома» у взрослых подразумевает снижение МПК в интервале от -1 до $-2,5$ SD по результатам DXA. Подобный подход к разграничению остеопороза и остеопении, основанный на градации денситометрических данных, ранее широко использовался также в педиатрической практике. Однако большинство международных экспертов считают, что остеопороз у детей отличается от взрослых с точки зрения определения, диагностики, наблюдения и вариантов лечения. В 2007г. рабочая группа, созданная Международным обществом клинической денситометрии (ISCD), разработала официальные педиатрические

позиции для определения остеопороза у детей, которые были обновлены дважды – в 2013г. и 2019г. Исходя из этих позиций, диагноз остеопороза у детей не следует устанавливать только на основании денситометрических критериев. Остеопороз у детей определяется наличием клинически значимого перелома (например, перелома позвонка) или сочетания такого значимого анамнеза переломов и низкой МПК (табл. 1). Эти позиции подчеркивают важность распознавания переломов позвонков, которые могут протекать бессимптомно или присутствовать даже при нормальной МПК.

Таблица 1. – Критерии диагностики остеопороза у детей

Анамнез переломов	Z-критерий МПК
один или несколько компрессионных переломов позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы	любой
клинически значимый анамнез переломов: – 2 и более перелома длинных костей до возраста 10 лет; – 3 и более перелома длинных костей до возраста 19 лет)	$\leq -2,0 \text{ SD}^*$

Примечание: *Z-критерий МПК $> -2,0 \text{ SD}$ не исключает наличия хрупкости скелета и повышенного риска переломов.

Специалистами ставится под сомнение корректность использования только критериев ISCD для определения остеопороза у детей, предлагается также при верификации диагноза принимать во внимание дополнительные характеристики, включая: основное заболевание пациента и риск перелома; семейный анамнез остеопороза и генотип у лиц, подозреваемых по наличию наследственных заболеваний, сопровождающихся остеопорозом; клинические особенности перелома, включая его локализацию; изменения МПК в динамике и другие. Эти нюансы диагностики остеопороза, важные для клинической практики, в полной мере не предусмотрены текущими критериями ISCD.

ISCD рекомендует отказаться от использования в педиатрических отчетах по DXA термина «**остеопения**», заменив его понятием «низкая минеральная масса костной ткани или низкая минеральная плотность костной ткани» при снижении этих денситометрических показателей $\leq -2 \text{ SD}$. Тем не менее, в педиатрической практике термином «остеопения» иногда продолжают пользоваться, чаще всего подразумевая под ним стадию снижения костной плотности, предшествующую остеопорозу. Некоторые авторы предлагают применять этот термин в случаях снижения МПК при отсутствии переломов костей. Еще одно из определений остеопении – низкая масса костной ткани без учёта причин её возникновения и характера структурных изменений в костной ткани. Часто этим термином собирательно обозначают проблему у детей, связывая его не только с аномально низкой МПК ребёнка, но и с клиническими,

лабораторными, рентгенологическими проявлениями потери костной массы. Наряду с денситометрическим, существует и рентгенологическое трактование термина «остеопороз», включающее патологические процессы, сопровождающиеся уменьшением количества костной массы и приводящие к повышению рентгенологически определяемой прозрачности кости. Термины «остеопороз» и «остеопения» у детей иногда объединяют в понятие «остеопенические состояния». Сходными по значению понятиями, применяемыми в научных исследованиях и публикациях по теме, являются термины «нарушения костной минерализации», «нарушения костного формирования», «снижение/дефицит костной массы/плотности».

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Костная система в онтогенезе претерпевает возрастные изменения. Эти процессы, начинаясь с закладки костной ткани на 2-ом месяце внутриутробного развития и продолжаясь процессами роста и развития кости, её минерализации, накопления костной массы, особенно интенсивно происходят в течение первых трёх декад жизни, включая детский возраст. Рост, применительно к костной ткани, подразумевает увеличение линейных размеров костей скелета. Развитие костной системы связывают с каскадом процессов дифференцировки в клетках и тканях, а также накоплением костной массы и увеличением МПК с возрастом. Росту костей в длину предшествует накопление минерала в костной ткани.

Костная ткань состоит из клеточных элементов, межклеточного вещества (матрикса) и минеральных компонентов. Клеточные элементы представлены остеобластами, остеоцитами и остеокластами, обеспечивающими образование новой ткани, её гомеостаз, метаболизм и целостность, а также разрушение. Костная ткань ребёнка интенсивно обновляется. Обновление достигает скорости 30-100% в год и затрагивает до 100% костной поверхности, что существенно отличается от ремоделирования у взрослых. Поступление кальция и других веществ в костную ткань не сводится к простому его накоплению. Постоянно идущие в ней процессы разрушения старой ткани и образования новой, в силу интенсивности метаболизма у детей, позволяют полностью обновлять скелет каждые 1-2 года.

Перестройка костной ткани осуществляется за счёт согласования резорбции, осуществляемой остеокластами, и формирования, осуществляемого остеобластами, составляя вместе процесс костного ремоделирования. Баланс ремоделирования, т. е. конечная разница между количеством резорбированной и вновь сформированной костной ткани, остаётся положительным в течение детского возраста. Исследование уровня биохимических маркёров костного ремоделирования у детей 5-16 лет, характеризующихся различными темпами

роста, подтвердило высокую степень сбалансированности остеосинтеза и резорбции с относительным преобладанием процессов формирования кости. Этой особенностью обуславливается накопление ПКМ, достигающей к концу периода полового созревания 80-90% от генетически детерминированного уровня. Стремительное увеличение костной массы со скоростью до 8% в год продолжается до 20-30 лет и наиболее интенсивно протекает в раннем детском возрасте, периоде полуростового скачка и особенно – в периоде пубертата, что совпадает по времени с интенсификацией физического и полового развития. В период с 5 до 16 лет МПК возрастает в 3 раза, причём с 10 до 16 лет – на 34-39%, а к 18 годам МПК достигает своего пикового значения во многих участках скелета.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

С практической точки зрения наиболее удобной является классификация остеопороза, в основе которой лежит разграничение по этиологическому и патогенетическому принципу. Согласно данной классификации, выделяют первичный и вторичный остеопороз.

Первичный остеопороз. В классификации остеопороза у взрослых к первичным формам остеопороза относят постменопаузальный и сенильный, которые составляют до 80% от всех видов остеопороза, а также ювенильный и идиопатический. У детей, в отличие от взрослых, первичный остеопороз охватывает ряд заболеваний, сопровождающихся повышенной хрупкостью костей, которые имеют генетическое происхождение, а также ювенильный идиопатический остеопороз.

Одним из наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся первичным остеопорозом, у детей является несовершенный остеогенез (НО). НО представляет собой гетерогенную группу заболеваний с разным типом наследования, характеризующуюся повышенной хрупкостью костей, частыми переломами, костными деформациями, низкой МПК и нарушением костной микроархитектоники. Согласно современным классификациям в зависимости от клинических проявлений и молекулярного дефекта выделяют 21 тип НО (OMIM; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Более 80-90% всех пациентов с НО имеют мутации в генах коллагена *COL1A1* и *COL1A2*, характерные для I-IV типов НО (табл. 2, 3).

Таблица 2. – Современная генетическая классификация НО

Тип НО	Ген	Расположение в хромосоме	Тип наследования
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD
II	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD
III	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD

Тип НО	Ген	Расположение в хромосоме	Тип наследования
IV	<i>COL1A1, COL1A2</i>	17q21.33, 7q21.3	AD
V	<i>IFITM5</i>	11p15.5	AD
VI	<i>SERPINF1</i>	17p13.3	AR
VII	<i>CRTAP</i>	3p22.3	AR
VIII	<i>P3H1</i>	1p34.2	AR
IX	<i>PPIB</i>	15q22.31	AR
X	<i>SERPINH1</i>	11q13.5	AR
XI	<i>FKBP10</i>	17q21.2	AR
XII	<i>SP7</i>	12q13.13	AR
XIII	<i>BMP1</i>	8p21.3	AR
XIV	<i>TMEM38B</i>	9q31.2	AR
XV	<i>WNT1</i>	12q13.12	AR
XVI	<i>CREB3L1</i>	11p11.2	AR
XVII	<i>SPARC</i>	5q33.1	AR
XVIII	<i>TENT5A</i>	6q14.1	AR
XIX	<i>MBTPS2</i>	Xp22.12	XLR
XX	<i>MESD</i>	15q25.1	AR
XXI	<i>KDEL2</i>	7p22.1	AR

Примечание: AD – аутосомно-доминантный, AR – аутосомно-рецессивный, XLR – X-сцепленный рецессивный пути наследования

Таблица 3. – Классификация и характеристика типов НО, ассоциированных с нарушением структуры и синтеза коллагена

Тип	Ген	Характеристика типа
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Наличие голубых склер. Физическое развитие – близкое к норме. Генерализованный остеопороз. Поздняя манифестация тугоухости. Несовершенный дентиногенез (наличие – подтип А/отсутствие – подтип В). Снижение на 50% от нормы синтеза коллагена нормального качества.
II	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Крайне тяжелое течение, перинатально-летальная форма. Экстремально высокая частота переломов. Голубые склеры. Нарушение качества структуры коллагена.
III	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Тяжелое течение с прогрессирующими костными деформациями. Голубые склеры при рождении (изменение цвета до нормального к подростковому возрасту). Множественные переломы и костные деформации (включая деформации лицевого черепа). Выраженная низкорослость. Ранняя манифестация сколиоза, краниовертебральных аномалий. Нарушение качественной структуры и количества синтеза коллагена.
IV	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Нормальный цвет склер, низкорослость – от умеренной до выраженной, наличие костных деформаций, несовершенный дентиногенез (наличие – подтип А/отсутствие – подтип В), промежуточный тип по тяжести между I и III. Нарушение качественной структуры и количества синтезируемого коллагена.

К первичному остеопорозу у детей также относят гомоцистинурию, синдром «остеопороз-псевдоглиома», синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана и другие редкие генетические заболевания, которые приводят к повышению хрупкости костей, развитию низкотравматичных переломов, деформаций конечностей. Редкие метаболические заболевания скелета включают группу заболеваний, в основе которых лежат генетические нарушения, затрагивающие в первую очередь скелетную систему. Будучи одновременно редкими и сложными, такие генетические заболевания представляют собой серьезную проблему с точки зрения диагностики, особенно когда у пациента имеется легкая форма заболевания. В последние годы описание клинических фенотипов и рентгенографических особенностей некоторых генетических заболеваний костей сопровождалось открытием ключевых молекулярных путей, участвующих в регуляции метаболизма костей и минералов. Накопление доказательств клинической и генетической гетерогенности заболеваний скелета привело к различным классификациям этих заболеваний, основанных на их клинических, радиологических, молекулярных и эмбриологических особенностях. Таксономическая классификация редких врожденных метаболических заболеваний скелета человека, подготовленная Рабочей группой по редким заболеваниям скелета Международного фонда остеопороза и основанная на генетическом дефекте и нарушении метаболической активности костей, вызывающих заболевание, включает 116 фенотипов OMIM, из которых 86 затронутых генов связаны с гомеостазом костей и минералов. Согласно этой таксономической классификации, врожденные метаболические заболевания костей были разделены на четыре основные группы:

- нарушения, вызванные изменением активности остеокластов, остеобластов или остецитов;
- нарушения из-за измененных белков костного матрикса;
- нарушения из-за измененных регуляторов костной микросреды;
- расстройства, связанные с нарушением кальцитропной гормональной активности.

С онлайн-атласом редких генетических метаболических заболеваний скелета можно ознакомиться на сайте Международного фонда остеопороза (<https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/skeletal-rare-disorders/atlas>).

Одной из форм первичного остеопороза является идиопатический ювенильный остеопороз, который считают диагнозом исключения. Впервые описан С.Dent и M.Friedman в 1965г. как самопрекращающаяся форма остеопороза у детей препубертатного возраста и дифференцирован от НО. Классически проявляется переломами позвонков и метафизов костей, обычно –

в возрасте 8-12 лет. Пациенты имеют низкую МПК, измеренную с помощью DXA. Костные биопсии этих детей, как правило, демонстрирует низкообменный остеопороз с пониженным образованием костной ткани и повышенной резорбцией кости, что свидетельствует о пониженной способности губчатого вещества кости адаптироваться к возрастающим механическим потребностям в период активного роста. Рост не нарушается, но снижается функция остеобластов, минерализация кости и, следовательно, её прочность. В большинстве случаев после полового созревания наступает спонтанная ремиссия, но в некоторых случаях могут остаться остаточные деформации.

Вторичный остеопороз. Вторичный остеопороз развивается вследствие широкого спектра различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных препаратов, т. е. имеется первичная причина, приводящая к остеопорозу. У детей вторичный остеопороз является преобладающей по частоте формой остеопороза, а одна из наиболее распространенных форм вторичного остеопороза возникает в результате приема ГКС, которые даже в низких дозах способны вызывать значительное снижение МПК. Многочисленные заболевания и патологические состояния, ассоциированные с повышенным риском переломов и развитием остеопороза у детей, включают длительную иммобилизацию, эндокринные, ревматические, гематологические, онкологические и другие заболевания (табл. 4).

Таблица 4. – Группы риска по развитию вторичного остеопороза у детей

Группа заболеваний	Нозологическая форма
Нервно-мышечные расстройства	<ul style="list-style-type: none"> - Церебральный паралич - Мышечная дистрофия Дюшенна - Синдром Ретта - Миопатии - Заболевания, приводящие к длительной иммобилизации
Онкогематологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - Лейкоз - Гемофилия - Талассемия
Системные аутоиммунные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> - Ювенильная системная красная волчанка - Ювенильный дерматомиозит - Ювенильный идиопатический артрит - Системный склероз
Заболевания желудочно-кишечного тракта	<ul style="list-style-type: none"> - Целиакия - Воспалительные заболевания кишечника - Хронические заболевания печени - Пищевая аллергия
Заболевания почек	<ul style="list-style-type: none"> - Нефротический синдром - Хроническая болезнь почек

Расстройства пищевого поведения	- Нервная анорексия
Инфекционные заболевания	- ВИЧ-инфекция - Иммунодефициты
Эндокринные и наследственные заболевания	- Задержка полового созревания - Гипогонадизм - Синдром Тернера - Синдром Клайнфельтера - Дефицит гормона роста - Акромегалия - Гипертиреоз - Сахарный диабет - Гиперпролактинемия - Синдром/болезнь Кушинга - Надпочечниковая недостаточность - Гиперпаратиреоз - Нарушения обмена витамина D
Врожденные нарушения обмена веществ	- Болезнь накопления гликогена - Галактоземия - Болезнь Гоше - Муковисцидоз - Буллезный эпидермолиз
Длительный прием лекарственных препаратов	
<ul style="list-style-type: none"> - ГКС - Антikonвульсанты - Ингибиторы протонной помпы - Циклоспорин - Метотрексат - Антикоагулянты (гепарин) - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина - Антациды, содержащие алюминий - Тиреоидные гормоны - Ингибиторы ароматазы - Барбитураты - Противоопухолевые препараты - Парентеральное питание - Лучевая терапия 	

Кодирование остеопороза по МКБ-10 и МКБ-11

В МКБ-10 в классе XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00-M99) имеется блок (M80-M94) «Остеопатии и хондропатии» с подразделом (M80-M85) «Нарушения плотности и структуры кости». Формы остеопороза, актуальные для педиатрической практики, можно отнести к следующим рубрикам:

M80. Остеопороз с патологическим переломом:

– M80.2. Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью

– M80.3. Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике

– M80.4. Лекарственный остеопороз с патологическим переломом

– M80.5. Идиопатический остеопороз с патологическим переломом

– M80.8. Другой остеопороз с патологическим переломом

– M80.9. Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.

M81. Остеопороз без патологического перелома:

– M81.2. Остеопороз, вызванный обездвиженностью

– M81.3. Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания

– M81.4. Лекарственный остеопороз

– M81.5. Идиопатический остеопороз

– M81.6. Локализованный остеопороз [Лекена]

– M81.8. Другой остеопороз

– M81.9. Остеопороз неуточненный.

M82. Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках:

– M82.1. Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34)

– M82.8. Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

В МКБ 11-го пересмотра, утверждённой 72-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019г. и вступившей в силу в странах-участниках с 01.01.2022г. (переходный период продлён до 2027г.), в главе 15 Заболевания опорно-двигательного аппарата или соединительной ткани / Остеопатии или хондропатии / FB83 Нарушения с низкой костной массой выделен раздел FB83.1 Остеопороз, включающий следующие формы остеопороза:

– FB83.10 Пременопаузальный идиопатический остеопороз

– FB83.11 Постменопаузальный остеопороз

– FB83.12 Остеопороз, вызванный обездвиженностью

– FB83.13 Лекарственный остеопороз

– FB83.14 Остеопороз из-за мальабсорбции

– FC01.9 Остеопороз после удаления яичников

– FB83.1Y Другой уточненный остеопороз

– FB83.1Z Остеопороз неуточненный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

По данным Международного фонда остеопороза, во всем мире каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте 50 лет и старше страдают остеопоротическим переломом. Оценка эпидемиологических данных по остеопорозу и остеопоротическим переломам у детей представляет определенные трудности, связанные как с малосимптомностью данной патологии, так и с использованием различных подходов и критериев в диагностике данного заболевания. Учитывая отсутствие унифицированных терминологических и диагностических критериев остеопороза, данные о распространенности этой патологии у детей достаточно противоречивы, имеет место недостаток крупных эпидемиологических исследований по данной проблеме.

Канадское многоцентровое наблюдательное когортное исследование (L.M.Ward et al., 2018), включившее 186 детей (средний возраст 5,3 года; диапазон от 1,3 до 17,0 лет) с острым лимфобластным лейкозом, наблюдаемых в течение шести лет с момента постановки диагноза, показало, что кумулятивная частота переломов позвонков составила 32% (при этом 39% протекали бессимптомно), невертебральных переломов – 23%, при этом 71% всех переломов произошли в первые 2 года. В ряде исследований было показано, что до 20-60% мальчиков с МДД имеют низкотравматические переломы конечностей (обычно – дистального отдела бедренной кости, большеберцовой или малоберцовой костей), до 30% – симптоматические переломы позвонков. Однако истинная распространенность переломов позвонков, вероятно, выше, поскольку они часто протекают бессимптомно, и при отсутствии мониторинга посредством выполнения периодических рентгенограмм позвоночника переломы позвонков часто остаются нераспознанными. Следует отметить, что произошедшие переломы позвонков являются предиктором новых переломов позвоночника, даже если первоначальные переломы позвонков были легкими или бессимптомными. Доказано, что переломы позвонков при МДД могут возникать уже через 6 месяцев после начала приема ГКС (в среднем – через 2-3 года).

В республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница», проведено исследование (А.А. Галашевская с соавт., 2019-2021гг.) у 112 детей в возрасте 2-18 лет (медиана: 11,0 (7,9; 13,8) лет) с хронической неврологической патологией (ДЦП, нервно-мышечные заболевания, эпилепсия). В ходе исследования у 15% пациентов выявлены низкотравматические переломы в анамнезе (чаще отмечались переломы костей голени, также встречались переломы костей предплечья, плеча, бедра, компрессионные переломы поясничных позвонков). В соответствии с современными диагностическими

критериями вторичный остеопороз был верифицирован у 10% обследованных детей, низкая МПК – у 22%.

В другое исследование (А.С. Почкайло с соавт., 2018-2021гг.) включено 90 (50 девочек, 40 мальчиков) детей с целиакией в возрасте от 1 до 18 лет (средний возраст 10,2 (7,3; 13,8) года), проходивших обследование в республиканском центре детского остеопороза. Низкая МПК в сравнении с нормой для пола и возраста (Z -score $< -2,0$ SD) выявлена у 10% (9/90) обследованных пациентов. Показатели Z -score от -1,9 до -1 SD выявлены у 20% (18/90) пациентов, у остальных детей с целиакией МПК превышала -1 SD. Таким образом, дефицит костной массы верифицирован у каждого десятого из обследованных пациентов с целиакией, однако, учитывая отсутствие значимого анамнеза переломов (по критериям ISCD), как и переломов позвонков, у обследованных пациентов, диагноз вторичного остеопороза не верифицирован ни у одного из них.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Остеопороз – это многофакторное заболевание, развитие которого определяют генетические, гормональные, конституциональные и внешнесредовые факторы. При этом вариабельность костной массы, как и особенности строения кости на 75-80% генетически детерминированы. Однако гормональный статус, средовые факторы (особенности питания, образа жизни, физической активности, вредные привычки и др.) оказывают значительное влияние на достижение максимального уровня костной массы и дальнейшие темпы его снижения. Условно основные факторы, влияющие на костную ткань, можно разделить на:

- эндогенные;
- экзогенные (внешнесредовые).

К эндогенным факторам относят генетические особенности организма, пол, возраст, этническую принадлежность, антропометрические параметры, особенности гормонального обмена. К основным внешнесредовым факторам риска нарушений костного формирования относят особенности образа жизни, питания, физической активности, наличие вредных привычек, экологическое окружение и другие.

Все факторы риска развития остеопороза также принято разделять в зависимости от возможности влияния на них на 2 группы:

- немодифицируемые (фиксированные);
- модифицируемые (потенциально изменяемые).

Большинство эндогенных факторов риска не доступно коррекции на современном этапе развития медицины и относится к немодифицируемым. В силу потенциальной управляемости, а также способности влиять на реализацию

генетической программы, внешнесредовые факторы, несмотря на их сравнительно низкую степень воздействия на костную ткань, признаны наиболее важными в терапевтическом отношении.

Ведущими детерминантами состояния костной ткани у детей считаются возраст, пол, параметры полового и физического развития, обеспеченность кальцием и витамином D, физическая активность.

Возраст. Существует тесная связь денситометрических и метаболических параметров костной ткани с возрастом ребёнка. Увеличение возраста неразрывно связано с накоплением костной массы, увеличением МПК, колебаниями в активности костного метаболизма, при этом в подростковом возрасте формируется большая часть генетически детерминированной ПКМ, накопление которой определяет риск развития остеопороза и переломов в последующие годы жизни. Установлено, что в периоды максимальной интенсификации роста (ранний возраст, период «полуростового скачка», период пубертата) наиболее высок риск возникновения нарушений костного формирования, развития дефицита костной массы и остеопороза. Костный возраст связан с половым развитием и периодом пубертатного скачка в росте, и, наряду с иными ключевыми параметрами: паспортным возрастом, полом, ростом, массой тела, стадией полового развития – обязательно учитывается при интерпретации результатов DXA исследования у детей. Отклонения костного возраста от нормы часто встречаются при патологии, известной своим негативным влиянием на костное формирование.

Пол и половое развитие. В процессе полового развития у здоровых детей происходит нарастание костной массы и плотности, достигая максимальных величин к его V стадии (по Таннеру). Наиболее интенсивное накопление ПКМ происходит между II и III стадиями полового развития. Половые особенности формирования костной ткани связаны в первую очередь с различием в возрасте наступления пубертата у мальчиков и девочек. Установлено, что более раннее половое развитие у девочек с соответствующими ему гормональными колебаниями и увеличением массы тела сопряжено с такой же более ранней интенсификацией костного формирования по сравнению с мальчиками. Активизация накопления ПКМ, связанная с периодом пубертата, у девочек стартует раньше, но у мальчиков выше длительность такого скачка в развитии и увеличении костной массы и плотности, как и окончательная величина этих параметров. Установлено, что до периода полового созревания костная масса и плотность выше у девочек. В период «пика» полового созревания отмечается обратная зависимость – денситометрические параметры выше у мальчиков. Вопрос о различиях в частоте развития дефицита МПК и остеопороза в зависимости от пола у детей,

в отличие от взрослых, остаётся открытым, результаты исследований противоречивы.

Физическое развитие, масса тела и его композиционный состав. В ряде исследований доказано, что отклонения параметров физического развития от нормы у детей сопряжены с нарушением костного формирования. Считается, что снижение ИМТ сопряжено с более низкими значениями МПК и способствует потере костной массы. Более высокие уровни МПК при избыточной массе тела связывают с периферической ароматизацией андрогенов в эстрогены в адипоцитах, биомеханическим влиянием на кость и, возможно, с увеличением продукции ИФР-1 под влиянием гиперинсулинемии. У препубертатных девушек уровень ИФР-1 и лептина (гормона, вырабатывающегося в жировой ткани) повышается вплоть до достижения ими половой зрелости. Показано, что снижение уровня лептина сопровождается у них повышением содержания маркёров костеобразования – ОК и ОЩФ, механизмы чего пока неясны. Масса тела и его композиционный состав являются важными факторами, определяющими костную массу. Мышечная масса тела является одним из лучших предикторов МПК в детском возрасте. Влияние жировой массы на увеличение костной массы и достижение ПКМ гораздо более противоречиво. При рассмотрении влияния жировой ткани на формирование МПК важен источник жировой ткани. Висцеральная жировая ткань обладает различными метаболическими эффектами по сравнению с подкожным жиром, и она может оказывать негативное влияние, поскольку снижает качество костной ткани. Кроме того, жировая инфильтрация мышц и костного мозга, связанная с ожирением, также оказывает неблагоприятное воздействие на кость.

Кальций. Сбалансированное питание, включая адекватное потребление кальция, является одним из главных средовых факторов, который оказывает положительный эффект на массу кости в пределах генетического потенциала. Кальций служит основным структурным компонентом костной ткани, обеспечивает постоянное её обновление и формирование ПКМ у детей. Известно, что общее количество кальция в организме возрастает от 25 г у новорождённого до 1,5 кг у взрослого человека, причём более 99% от его количества интегрировано в составе костной ткани. Гомеостаз кальция в организме находится под жёстким контролем, в первую очередь – гормональным и определяется балансом между поступающим и всасываемым в кишечнике количеством элемента, соотношением его уровней в плазме крови и костной ткани и выведением его из организма. Многоуровневая регуляция этого процесса с одной стороны позволяет удерживать концентрацию кальция в крови в достаточно узком диапазоне, с другой – делает костную ткань весьма уязвимой к недостаточному его

поступлению в организм. Возникший по любой причине дефицит кальция и снижение кальциемии неизменно ведут к увеличению секреции ПТГ и последующему «вымыванию» минерала из костей с целью компенсации недостатка, что является одним из патогенетических механизмов развития остеопороза. В большинстве контролируемых исследований показана значимая положительная корреляция между суточным потреблением кальция и уровнем МПК у детей независимо от пола. Установлена связь между недостаточным поступлением кальция в организм ребёнка в процессе его роста и нарушением формирования ПКМ. Полагают, что у детей на фоне интенсивного роста может возникать диссоциация между темпами роста и уровнем «предобеспеченности» кальцием, которая и приводит к развитию у них низкой костной массы и даже остеопороза, сохраняющихся и после завершения ростовых процессов при сохранении дефицита кальция в рационе.

Витамин D. Для адекватной минерализации скелета важен вит D, поскольку он способствует всасыванию кальция из кишечника в кровь. В условиях дефицита вит D снижается проницаемость клеточных мембран тонкого кишечника и уменьшается всасывание кальция до 10-15%. Кроме того, вит D оказывает прямое стимулирующее действие на мышечную ткань и тем самым может снизить риск падения.

Физическая активность. Физические упражнения и регулярные физические нагрузки считаются одной из наиболее эффективных стратегий максимизации пиковой костной массы в детском возрасте. Механическая нагрузка стимулирует анаболические процессы, характеризующиеся повышением активности остеобластов и снижением костной резорбции остеокластами. Установлено, что регулярные физические упражнения ассоциируются со снижением уровня маркёров костной резорбции. Для оптимального набора пиковой костной массы рекомендованы физические упражнения с осевыми нагрузками: ходьба, бег, танцы, прыжки, подвижные игры и другие. Вместе с тем, известно, что избыточная физическая нагрузка (например, в профессиональном спорте), как и гиподинамия, способна отрицательно влиять на формирование костной ткани.

В соответствии с известными причинами и факторами риска по развитию дефицита костной массы и остеопороза у детей выделяют определённые группы риска (табл. 4).

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Важнейшими принципами диагностики остеопороза у детей являются: этапность и преемственность, комплексность подхода и мультидисциплинарность привлекаемых специалистов, что обусловлено полиэтиологичностью патологии, строгой обоснованностью применения

лучевых методов у детей, рационализацией использования дорогостоящих специализированных методов. Последовательное выполнение диагностических исследований и строгое следование диагностическим критериям позволяют эффективно верифицировать заболевание, начиная с формирования групп риска и заканчивая формулировкой диагноза и назначением лечения. Комплексность подхода обязывает к всестороннему анализу полученных данных о пациенте, исключает верификацию диагноза по результатам отдельных исследований. Учитывая преобладание у детей вторичной формы остеопороза, важным является привлечение к диагностическому процессу профильных специалистов (врача-эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда детского, врача-кардиоревматолога детского и др.).

Алгоритм диагностики остеопороза у детей включает в себя: сбор и анализ анамнеза об образе жизни, имеющихся у пациента заболеваниях и получаемом лечении, наследственной предрасположенности к развитию остеопороза; оценку наличия и степени влияния факторов риска с акцентом на особенностях питания и физической активности (методами анкетирования, опроса пациента и его родителей, анализа медицинской документации); клинический осмотр с акцентом на состоянии костно-мышечной системы; общеклинические и специальные лабораторно-инструментальные методы диагностики; дифференциальную диагностику; формулировку диагноза.

Выявление и оценка факторов риска осуществляются при работе с медицинской документацией, проведении профилактических осмотров, обращениях пациентов за медицинской помощью, анкетировании пациентов. Скринингу подлежат дети любого возраста, начиная с рождения и заканчивая преименной передачей в терапевтическую службу. В группах риска организуются: сбор анамнеза и углубленное анкетирование, комплексная оценка полового и физического развития. Дети, нуждающиеся в дополнительном обследовании, направляются на следующий этап, у остальных пациентов проводится санпросветработа, организуются профилактические мероприятия.

Сбор анамнеза с оценкой жалоб, играющий важную роль в диагностике других заболеваний, недостаточно информативен в данном случае из-за коварной малосимптомности остеопороза. Клинический медицинский осмотр проводится по общепринятым методикам с акцентом на состоянии костно-мышечной системы, анализируются прямые и косвенные признаки нарушений формирования костной ткани. Рутинные лабораторные исследования играют важную скрининговую роль, несмотря на низкую чувствительность при этой патологии. Вследствие жёсткой детерминированности гомеостаза биохимические параметры чаще соответствуют нормальным показателям даже при выраженном снижении МПК. Более того, костная ткань, выступая в

качестве депо, при снижении в крови важнейших параметров фосфорно-кальциевого обмена высвобождает необходимые компоненты, поддерживая их концентрацию на постоянном уровне. Однако именно при рутинных исследованиях нередко удаётся заподозрить патологию, вторично индуцирующую развитие дефицита костной массы и остеопороза.

Оценка жалоб пациента и клинических проявлений остеопороза.

Особенностью заболевания является скудность жалоб пациента, коварная малосимптомность, низкая специфичность и позднее появление клинических симптомов. Как правило, жалобы появляются при далеко зашедшем процессе, а зачастую главным проявлением остеопороза у пациента становится его грозное осложнение – переломы, особенно повторные и низкоэнергетические.

Иногда пациента беспокоит чувство усталости, болевой синдром различной интенсивности от неприятных ощущений при пальпации или поколачивании по остистым отросткам позвонков до интенсивной боли, иммобилизующей пациента. Характерными являются боли в спине, иногда – боли в крупных суставах (коленных, голеностопных), не связанные с явным заболеванием или воспалением, часто возникающие после нагрузки, к концу дня и значительно ослабевающие после отдыха в горизонтальном положении. Наибольшей интенсивности болевой синдром достигает при возникновении переломов в позвонках, что связано с компрессией нервных корешков, располагающихся в этой зоне. В случае компрессионного перелома позвонка, наряду с болевым синдромом, может отмечаться уменьшение роста ребенка за счёт снижения высоты позвонков, увеличение кифоза, ограничение подвижности и др.

Лабораторная диагностика остеопороза

Лабораторные методы диагностики нарушений костной плотности и структуры у детей включают: исследование биохимических параметров крови и мочи, оценку статуса обеспеченности вит D, исследование маркеров костного метаболизма и гормонов. Целями проведения лабораторной диагностики остеопороза являются:

- выявление пациентов из групп риска по развитию остеопороза;
- установление формы остеопороза, его этиологии и патогенетических аспектов, оценка активности процесса, баланса, направленности метаболизма костной ткани у пациента, включая их изменения в динамике, на фоне лечения;
- проведение дифференциальной диагностики первичных и вторичных форм остеопороза, остеопороза с другой патологией;
- выбор лекарственного препарата (оценка наличия показаний/противопоказаний к применению), оценка эффективности лечения;
- лабораторная диагностика коморбидных заболеваний и патологических состояний.

Биохимические исследования крови и мочи. В диагностике нарушений костного формирования рекомендовано исследование биохимических параметров минерального обмена (табл. 5). Диагностическая значимость рутинных параметров остаётся предметом дискуссии. Значительное число специалистов склоняется к мнению о выраженной гомеостатической стабильности этих показателей. Ряд авторов, напротив, подтверждает наличие отклонений в минеральном обмене в зависимости от уровня МПК, указывая на важную физиологическую и патологическую роль минералов в состоянии костной ткани. Так, в одном из исследований установлено, что гиперфосфатемия является прогностическим признаком раннего выявления снижения костной минерализации у детей.

Минеральный обмен, включая обмен ключевых минералов – кальция и фосфора, действительно важен для формирования костной ткани, накопления ПКМ у детей. Кальций является самым распространённым макроэлементом организма и лидирует по количеству исследований, посвящённых его взаимосвязи с развитием нарушений костного формирования. Фосфор в соединении с кальцием образует неорганическую основу костной ткани. Чрезвычайно важным является оптимальный баланс этих элементов в поступающей в кишечник пище и их концентрации в крови. Фосфор способен извлекать кальций из костного оборота, связывая его ионизированные формы и регулируя тем самым его количество, доступное для ремоделирования. Избыток фосфора также подавляет всасывание магния и увеличивает его эндогенные потери. Магний является антагонистом кальция, регулируя реализацию многообразных функций последнего, участвует в секреции ПТГ. Его обмен тесно связан также с калием и натрием. Главное депо магния – костная ткань и мышцы. Оптимальным в пищевом рационе является соотношение $Ca:Mg:P=2:1:1$. Как дефицит, так и избыток магния приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. Недостаток магния уменьшает биодоступность кальция, ведёт к гипокальциемии увеличению количества остеокластов и участков резорбции, дисбалансу костного ремоделирования. Калий участвует в процессах остеогенеза опосредованно, обеспечивая биоэлектрическую активность клеток организма (в том числе – и костной ткани) в поддержании гомеостаза (ионное равновесие, осмотическое давление в жидкостях организма). Установлена корреляция между уровнем его потребления и МПК. Адекватное поступление калия предотвращает развитие остеопороза, а недостаток, снижает содержание кальция в костной ткани и МПК. Избыточное потребление и содержание в организме натрия ведёт к повышению экскреции кальция, фосфора, оксипролина, деминерализации кости.

Таблица 5. – Биохимические параметры крови и мочи в диагностике остеопороза у детей

Показатель	Характеристика
Общий кальций сыворотки крови	<ul style="list-style-type: none"> - основной минеральный компонент костной ткани. Как диагностический критерий остеопороза не обладает специфичностью, но значим для проведения дифференциальной диагностики, начала и контроля эффективности терапии; - динамическое наблюдение за уровнем кальция в крови осуществляется при назначении препаратов кальция, вит D и его активных метаболитов; - отклонение исходного уровня (гипокальциемия/гиперкальциемия) служит противопоказанием к применению большинства лекарственных препаратов для лечения остеопороза; - результат корректен при одновременной интерпретации с показателями КОС, общего белка, альбумина, фосфора и иных минералов крови (при их отклонении от нормы проводится пересчёт полученного уровня общего Са по специальным формулам).
Ионизированный кальций сыворотки крови	<ul style="list-style-type: none"> - физиологически более важен, чем уровень общего кальция; именно этот параметр поддерживается в крови комбинированным влиянием кальцитонина, ПТГ и 1,25(OH)₂D₃.
Кальций в утренней порции мочи, соотношение кальций/креатинин	<ul style="list-style-type: none"> - низкочувствителен, так как отражает только выраженную степень резорбции; - экскреция кальция зависит от уровня резорбции, состояния реабсорбции, содержания кальция и белка в пище, выделения фосфатов (изменяют экскрецию кальция с мочой); - определяется в моче после 12-часового голодания (снижает воздействие питания) с обязательной коррекцией по креатинину; - возможна преципитация солей кальция (особенно фосфатов) при хранении мочи, что приводит к заниженным результатам.
Суточная экскреция кальция с мочой	<ul style="list-style-type: none"> - используется для оценки всасывания кальция в кишечнике, имеет небольшое диагностическое значение для оценки резорбции; - существует зависимость кальциурии от рациона питания ребёнка (свободная кальциевая диета, диета с низким содержанием кальция); - гиперкальциурией для детей грудного и более старших возрастов считается выделение кальция с мочой, превышающее 6 мг/кг/сут; - при оценке результата следует учитывать уровень креатинина, величину клубочковой фильтрации и функциональное состояние канальцев; - гиперкальциурия отмечается после длительной инсоляции, метастазирования опухолей в костную ткань, при передозировке препаратов кальция и вит D; - гипокальциурия – при гипопаратирозе, рахите, остеомаляции.
Магний сыворотки крови	<ul style="list-style-type: none"> - компонент костной ткани (где содержится 2/3 от общего количества в организме), всасывается в кишечнике при участии вит D; - при остеопорозе в костной ткани происходит снижение уровня не

	<p>только кальция, но и магния, при этом в крови они находятся в обратных взаимоотношениях;</p> <ul style="list-style-type: none"> - баланс контролируется функциональным состоянием канальцевого отдела нефрона, (в норме 99% гломерулярно профильтрованного иона реабсорбируется в канальцах); - при нарушении реабсорбционной функции канальцев уровень магния в крови может быть нормальным или сниженным.
Фосфор неорганический крови и мочи	<ul style="list-style-type: none"> - до 85% в организме представлено кристаллической формой, содержащейся в кости; - участвует во многих обменных процессах и обратно коррелирует с уровнем кальция; - показатели углеводного обмена (глюкоза, инсулин) и КОС оказывают прямое влияние на уровень фосфора в крови; - в отличие от уровня ионизированного кальция, уровень фосфатов имеет чёткий суточный ритм с падением утром и двумя пиками – после полудня и ночью; - уровень фосфатов в моче значимо зависит от характера питания и быстро нарастает после приёма пищи, поэтому определение суточной экскреции не информативно; - целесообразнее определять максимальную канальцевую реабсорбцию фосфата по отношению к величине клубочковой фильтрации; - правильная интерпретация всех тестов, отражающих экскрецию кальция и фосфора с мочой, возможна при клиренсе креатинина, превышающем 40-50 мл/мин; - для выявления патологии почек, тубулопатии (как причины остеопороза)
Креатинин, мочевины сыворотки/плазмы, креатинин мочи	<ul style="list-style-type: none"> - для выявления патологии почек (как причины вторичного остеопороза), для оценки функций почек при назначении и мониторинге лечения остеопороза, а также для оценки функций почек при интерпретации других лабораторных исследований.
АЛТ, АСТ, общий билирубин (с фракциями) сыворотки/плазмы	<ul style="list-style-type: none"> - для выявления вероятной причины вторичного остеопороза, для оценки функций печени при назначении и мониторинге лечения.
Показатели кислотно-основного состояния	<ul style="list-style-type: none"> - для выявления вероятной причины вторичного остеопороза, для корректной интерпретации результатов других исследований.
Общий белок и его фракции в сыворотке	<ul style="list-style-type: none"> - для выявления вероятной причины вторичного остеопороза, для корректной интерпретации результатов других исследований.
Глюкоза мочи, сыворотки/плазмы	<ul style="list-style-type: none"> - для выявления вероятной причины вторичного остеопороза, для корректной интерпретации результатов других исследований.

Дефицит/избыток вит D, как и ряд других патологических состояний, нередко сочетающихся с остеопорозом, либо лежащих в основе его развития

(например, длительная иммобилизация), ведёт к изменениям в уровне кальциурии. Оценка кальциурии может осуществляться несколькими методами:

– проба мочи по Сулковичу – визуально определяется степень помутнения при смешении мочи пациента с реактивом Сулковича. Это недостаточно точный, полуколичественный и субъективный метод оценки кальциурии. Не пригоден для оценки в динамике, поскольку результат пробы не выражается в точных цифрах. Дешевизна, простота выполнения и доступность пробы не компенсируют её недостатков. Не используется больше в клинической практике, уступив место более точным методам;

– количественное определение кальция (фосфора, магния) в разовой (первая или вторая утренняя порция) или суточной моче – точный метод, результат которого выражается в цифрах. Возможно сравнение результатов исследования в динамике. Однако сбор суточной мочи для исследования крайне затруднителен у грудного ребёнка. Результат исследования зависит от состояния почек, количества поступающего с пищей кальция. Разработаны и утверждены в виде инструкции по применению белорусские референсные детские нормы для оценки экскреции минералов с мочой;

– расчёт кальций-креатининового коэффициента – отношения кальция к креатинину в анализируемой (как правило, в первой или второй утренней, либо – в суточной) порции мочи. Включение в расчёт креатинина позволяет стандартизировать исследование мочи, снизить влияние на результат функционального состояния почек и диеты накануне исследования. Концентрация креатинина в моче детей грудного возраста колеблется в широком диапазоне. Она ниже значений для взрослого, что связано с меньшим относительным содержанием мышечной ткани в организме ребёнка, функциональной незрелостью нефронов почки. Нормативы значений кальций-креатининового коэффициента существенно различаются в зависимости от возраста.

Оценка статуса обеспеченности вит D. Обеспеченность организма вит D в соответствии с международными стандартами оценивается по концентрации в сыворотке крови общего 25(OH)D – метаболита вит D, циркулирующего в крови после гидроксирования в печени (период полужизни – 2-3 недели). Общий 25(OH)D включает в себя суммарное содержание в крови 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃ и отражает как поступление витамина в организм путем синтеза в коже, так и энтеральным путем. Сывороточная концентрация 25(OH)D выражается в нанограммах на миллилитр (нг/мл) или в наномолях на литр (нмоль/л). В клинической практике применяется следующий коэффициент пересчёта данных единиц измерения: 1 нг/мл=2,5 нмоль/л.

Существуют противоречия в признании именно 25(OH)D точным критерием обеспеченности вит D организма, связанные с затруднениями в его интерпретации и информативности в особых группах пациентов (беременные, вегетарианцы, пациенты, использующие для приема эргокальциферол (не холекальциферол), пациенты на гемодиализе, при диагностике идиопатической инфантильной гиперкальциемии и др.), как и сложности, связанные с отсутствием унификации и стандартизации методов его определения между различными лабораториями. При ряде заболеваний (врожденные и приобретенные нарушения метаболизма вит D и фосфатов, хроническая болезнь почек, онкогенная остеомалация, тубулопатии, хронические гранулематозные заболевания, некоторые лимфомы) может быть целесообразным определение 1,25(OH)₂D.

В общей популяции медицинские показания для проведения лабораторной оценки статуса обеспеченности вит D не установлены, рутинное исследование сывороточной концентрации 25(OH)D у здоровых людей (за исключением нескольких категорий – недоношенные дети, беременные женщины) не рекомендовано (!). Напротив, в группах риска (табл. 6) по развитию дефицита вит D рекомендована оценка статуса обеспеченности вит D – на основе лабораторного исследования 25(OH)D.

Таблица 6. – Состояния и заболевания, при которых рекомендовано исследование статуса обеспеченности вит D

Фактор/группа риска	Характеристика
Беременность	<ul style="list-style-type: none"> • при беременности рекомендован профилактический приём вит D под регулярным лабораторным контролем статуса обеспеченности (при наличии возможности); • фактор риска для ребёнка – рождение от матери с множественными факторами риска дефицита вит D (особенно – при отсутствии мер профилактики дефицита вит D в период беременности); • фактор риска для женщины – беременность в подростковом возрасте
Недостаточная инсоляция/нарушение синтеза вит D в коже/отсутствие профилактики дефицита витамина D	<ul style="list-style-type: none"> • дети с фотосенсибилизацией кожи либо имеющие противопоказания к инсоляции (пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, онкопатологией, рядом наследственно-обусловленных заболеваний, приёмом фотосенсибилизирующих лекарственных средств и др.); • спортсмены (виды спорта, подразумевающие длительные занятия внутри помещений); • дети-воспитанники учреждений; • постоянное использование солнцезащитных средств; • неевропейская этническая принадлежность с тёмной пигментацией кожи (типы кожи V и VI по Фитцпатрику);

Фактор/группа риска	Характеристика
	<ul style="list-style-type: none"> • здоровые младенцы на исключительно грудном вскармливании в отсутствие профилактики дефицита вит D; • ношение одежды и использование солнцезащитных средств, препятствующих эффекту от инсоляции; • работа в ночную смену
Недоношенность	<ul style="list-style-type: none"> • при рождении в сроке до 32 недель гестации – профилактический приём вит D назначается под рутинным лабораторным контролем статуса обеспеченности им; • при рождении в сроке позже 32 недель гестации – профилактический приём вит D назначается под контролем 25(ОН)D только в группах риска (вне группы риска – рутинный скрининг 25(ОН)D не показан): <ul style="list-style-type: none"> • приём кетоконазола более 2 недель, • парентеральное питание более 2 недель, • наличие холестаза, • лечение антиконвульсантами, • масса тела при рождении менее 1500 г
Синдром мальдигестии (мальабсорбции)	<ul style="list-style-type: none"> • целиакия; • воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона); • муковисцидоз; • дисахаридазная недостаточность (непереносимость лактозы и др.); • хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, включая бариатрические вмешательства
Длительное следование рестриктивным диетам (особенно – при отсутствии компенсирующих мер)	<ul style="list-style-type: none"> • пищевая аллергия (белок коровьего молока); • лактазная недостаточность; • расстройства пищевого поведения (нервная анорексия и др.); • полное парентеральное питание; • вегетарианство/веганство и др.
Эндокринные и метаболические заболевания, включая заболевания, сопровождающиеся нарушением фосфорно-кальциевого обмена	<ul style="list-style-type: none"> • гипер/гипопаратиреоз; • псевдогипопаратиреоз; • гипер/гипотиреоз; • сахарный диабет I и II типов; • дефицит гормона роста; • аутоиммунные полигландулярные синдромы; • задержка физического развития; • ожирение (в группе риска, вероятно – за счет секвестрации вит D в жировой ткани); • кахексия; • метаболический синдром; • аменорея •

Фактор/группа риска	Характеристика
Приём определённых лекарственных средств	<ul style="list-style-type: none"> • антиконвульсанты; • системные противогрибковые средства (кетоконазол); • антиретровирусные средства; • системные ГКС; • рифампицин; • холестирамин
Заболевания/нарушения функции печени	<ul style="list-style-type: none"> • состояние после трансплантации печени; • печеночная недостаточность; • цирроз печени; • гепатит; • холестаза; • неалкогольная жировая болезнь печени
Заболевания/нарушения функции почек	<ul style="list-style-type: none"> • хроническая болезнь почек; • состояние после трансплантации почки; • тубулопатии; • нефротический синдром
Нутритивный рахит, остеомаляция, остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> • гипокальциемия (включая гипокальциемические судороги); <ul style="list-style-type: none"> • повышенная (пониженная) активность общей и костной щелочной фосфатазы в крови; • клинические, рентгеновские, остеоденситометрические проявления рахита, остеомаляции, остеопороза
Заболевания нервной системы, психической сферы	<ul style="list-style-type: none"> • детский церебральный паралич; • длительная иммобилизация; • расстройства аутистического спектра; • нервная анорексия; • рассеянный склероз; • эпилепсия; • судорожный синдром неясной этиологии; • миопатия и другие нервно-мышечные заболевания
Онкологические и гематологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоз; • злокачественные опухолевые заболевания лимфатической системы, других органов и систем; • состояние после лечения онкологических заболеваний
Аллергические/кожные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • бронхиальная астма; • атопический дерматит; • псориаз
Заболевания органов кровообращения	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипертензия
Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • повторные частые инфекции дыхательной системы; • повторные или хронические воспалительные заболевания других органов и систем

Фактор/группа риска	Характеристика
Аутоиммунные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • системные заболевания соединительной ткани; • ювенильный идиопатический артрит; • аутоиммунные заболевания кожи
Гранулематозные заболевания и заболевания, сопровождающиеся гиперчувствительностью к витамину D, нарушением его метаболизма	<ul style="list-style-type: none"> • туберкулез; • саркоидоз; • гистоплазмоз; • кокцидиомикоз; • бериллиоз; • состояния, обусловленные мутацией генов CYP24A1 и SLC34A1; • случаи гиперчувствительности к вит D у самого пациента или родственников; • идиопатическая инфантильная гиперкальциемия; • синдром Вильямса-Бойрена; • некоторые виды лимфом

Подходы к интерпретации результатов исследования 25(OH)D различных медицинских международных/национальных сообществ различаются (табл. 7).

Таблица 7. – Критерии оценки статуса обеспеченности вит D на основании концентрации 25(OH)D по данным международных/национальных организаций

Общество/организация, год публикации руководства	Тяжёлый дефицит, нг/мл	Дефицит, нг/мл	Недостаточность, нг/мл	Достаточность/адекватный уровень, нг/мл
Канадское педиатрическое общество, 2007	-	<10	10-29	≥30
Педиатрическое эндокринологическое общество Лоусона Уилкинса (США), 2008	<5	5-14	15-19	≥20
Институт медицины (США), 2011	-	<12	12-20	≥20
Эндокринологическое общество, 2011	-	<20	21-29	≥30
Британская педиатрическая и подростковая группа по костной патологии, 2012	-	<10	10-19	≥20
Французское общество педиатрии, 2012	-	<20	-	≥20
Испанская ассоциация педиатрии, 2012	-	<20	-	≥20
Федеральная комиссия по питанию (Швейцария), 2012	<10	<20	-	≥20
Скандинавские рекомендации по питанию, 2012	-	<12	12-20	≥20
Немецкое общество питания, 2012	-	-	-	≥20

Общество/организация, год публикации руководства	Тяжёлый дефицит, нг/мл	Дефицит, нг/мл	Недостаточность, нг/мл	Достаточность/ адекватный уровень, нг/мл
Совет по здравоохранению Нидерландов, 2012	-	-	-	≥12
Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, 2013	<10	<20	-	≥20
Центральная Европа, 2013	-	<20	20-29	≥30
Общество здоровья подростков и медицины (США), 2013	-	<20	20-29	≥30
Австралия/Новая Зеландия, 2013	<5	5-11	12-19	≥20
Американская академия педиатрии, 2014	-	<20	-	≥20
Японское общество исследований костей и минералов, Японское эндокринологическое общество ¹ , 2015	-	<20	-	-
Научно-консультативный комитет по питанию (Великобритания), 2016	-	-	-	≥10
Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов, 2016	-	-	-	≥20
Объединенные Арабские Эмираты, 2016	-	<20	20-29	≥30
Глобальный консенсус по нутритивному рахиту, 2016	-	<12	12-19	≥20
Японское общество исследований костей и минералов, Японское эндокринологическое общество ² , 2017	-	<20	20-29	≥30
Европейская академия педиатрии, 2017	Определение статуса обеспеченности витамином D неясно из-за отсутствия консенсуса			
Итальянское педиатрическое общество, 2018	<10	<20	20-29	≥30
Польское общество детской эндокринологии и диабета, 2018	0-10	>10-20	>20-30	≥30-50
Союз педиатров России, 2018	-	<20	21-30	≥30

Примечание:

¹диагностические критерии рахита;

²критерии оценки дефицита/недостаточности вит D (авторы сообщили, что для детей могут потребоваться другие критерии).

В руководстве «Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine, and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology» определены:

– целевой уровень обеспеченности вит D, соответствующий концентрации 25(OH)D в крови 20-100 нг/мл;

- уровень выше 100 нг/мл признан токсическим;
- дефициту соответствует концентрация менее 12 нг/мл;
- диапазон 12-20 нг/мл соответствует субоптимальной обеспеченности.

Похожие критерии приводятся и в руководстве «Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets»:

- достаточная обеспеченность – при концентрации вит D более 20 нг/мл;
- недостаточность – 20-12 нг/мл;
- дефицит вит D – менее 12 нг/мл.

Однако данное руководство рассматривает достаточность обеспеченности вит D исключительно в контексте профилактики нутритивного рахита. Авторы подчеркивают, что не рассматривают и не подтверждают достаточность указанного в руководстве диапазона оптимальной обеспеченности вит D для успешной реализации всех его плейотропных эффектов в организме.

Одним из наиболее распространённых подходов к интерпретации результатов исследования 25(OH)D в сыворотке является следующий, изложенный в руководстве «Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency», в разработке которого принимали участие и белорусские специалисты (табл. 8). Предполагается, что целевой уровень вит D в указанных границах безопасен, позволяет обеспечивать не только профилактику нутритивного рахита, но и реализацию всех (а не только скелетных) плейотропных эффектов вит D.

Таблица 8. – Диагностические критерии оценки статуса обеспеченности вит D на основании концентрации 25(OH)D в сыворотке крови

Концентрация 25(OH)D, нг/мл	Клиническая интерпретация	Рекомендации
<20	дефицит вит D	требует медикаментозного лечения
20-30	субоптимальный статус обеспеченности	требует умеренного повышения суточной дозы вит D
30-50	адекватный статус обеспеченности	требует поддержания применяемой схемы и дозы вит D
50-100	высокий уровень поступления вит D	требует поддержания принимаемой дозы вит D (при более низких концентрациях) или умеренного снижения дозы (при более высоких концентрациях)
>100	угрожающий для общих показателей здоровья уровень	требует снижения/прекращения приёма вит D до момента достижения целевых концентраций 25(OH)D
>200	токсичная концентрация	требует прекращения приёма вит D до момента достижения целевых концентраций 25(OH)D; могут потребоваться специальные медицинские вмешательства для коррекции токсических эффектов

В руководстве «Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies–2018 Update» выделяют сходную шкалу интерпретации результатов исследования концентрации 25(OH)D:

- менее 10 нг/мл – тяжёлый дефицит вит D;
- 10-20 нг/мл – дефицит;
- 20-30 нг/мл – субоптимальная концентрация;
- 30-50 нг/мл – оптимальная концентрация;
- 50-100 нг/мл – высокая концентрация;
- выше 100 нг/мл – токсическая концентрация.

Обращает на себя внимание сравнительно более низкая концентрация 25(OH)D, определяемая данным руководством в качестве токсического уровня.

Методы определения концентрации вит D в сыворотке крови должны быть доступны практикующим специалистам и использоваться для своевременного выявления его дефицита среди детей из групп риска, а также для назначения и контроля эффективности лечебных доз вит D (включая лечение нутритивного рахита).

Исследование костного метаболизма. Исследование маркеров костного метаболизма (табл. 9) позволяет оценить интенсивность и баланс процессов формирования и резорбции костной ткани, обязательно выполняется при диагностике нарушений костного формирования у детей, оценке эффективности проводимой коррекции. Референтные значения показателей могут существенно отличаться в зависимости от многих факторов: используемого метода и оборудования, этнических, возрастных, половых, антропометрических, поведенческих и иных параметров пациента и т. д. Конкретные референтные значения с указанием методики и нормативов должны представляются врачу, проводящему интерпретацию результатов, сотрудниками клинических лабораторий, в которых проводился анализ.

Таблица 9. – Биохимические маркеры костного метаболизма в диагностике остеопороза у детей

Название	Характеристика
Маркеры костного формирования	
Общая щелочная фосфатаза (ОЩФ, ALP) сыворотки крови	<ul style="list-style-type: none"> - определение активности ОЩФ в сыворотке – доступный метод исследования костеобразующей функции остеобластов (чем больше выраженность костного ремоделирования, тем выше активность); - гетерогенна (состоит из изоферментов: печёночного, костного, почечного, кишечного, плацентарного и др.), в силу чего обладает низкой чувствительностью, специфичностью, уступает по этим

Название	Характеристика
	<p>параметрам ОК и своему костному изоферменту;</p> <ul style="list-style-type: none"> - слабо коррелирует с показателями гистоморфометрии; - может служить маркёром формирования только при исключении других причин изменения её активности; - существуют возрастные и половые особенности активности фермента; - активность максимальна в период интенсивного роста – в грудном возрасте, в пубертате; - может изменяться при патологии печени, приёме лекарственных препаратов, беременности; - при первичном остеопорозе, как правило, в пределах нормы; - значительно увеличивается при первичном и вторичном гиперпаратирозе, остеомалации, связанной с дефицитом вит D, миеломной болезни, остеосаркоме, заживлении переломов, хронической уремии, болезни Педжета, костных метастазах и др.
<p>Костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ, bALP) сыворотки крови</p>	<ul style="list-style-type: none"> - составляет примерно 50% активности ОЩФ, в растущем организме – до 90%; - высокая специфичность, отсутствие метаболизма в печени, очищение из крови почками приближают костный изофермент к идеальным маркёрам активности остеобластов; - при интерпретации учитывают зависимость её активности от возрастных и половых факторов, концентрации кальция и гормонального статуса пациента, применяемого метода.
<p>Карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа (С-ПП I и N-ПП I, PICP и PINP) сыворотки крови</p>	<ul style="list-style-type: none"> - синтезируются в остеобластах: С- и N-концы молекулы проколлагена содержат пропептиды, которые отщепляются от неё перед инкорпорацией в коллагеновые фибриллы; соответственно уровень пропептидов способен точно отражать скорость коллагенообразования; - несмотря на наличие коллагена I типа в других тканях (кроме костной ткани содержится в коже и др.), их вкладом в содержание пропептидов в сыворотке можно пренебречь; - выявлена положительная корреляция между гистоморфометрическими показателями формирования костной ткани и уровнем N-ПП I; - степень специфичности С-ПП I, необходимая для оценки костного метаболизма, не выяснена.

Название	Характеристика
<p>Остеокальцин (костный gla- протеин, ОК, pBGP) сыворотки крови</p>	<ul style="list-style-type: none"> - неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами и одонтобластами; специфичен для костной ткани и дентина; связывает кальций и ответственен за формирование внеклеточного матрикса кости; - один из наиболее чувствительных и специфичных маркёров; - концентрация в сыворотке находится в прямой зависимости от уровня ионизированного кальция и иных факторов: насыщенности организма вит D и К, фазы менструального цикла, приёма алкоголя, времени года, фазы циркадного ритма, функционального состояния почек; - используется для диагностики и контроля эффективности лечения; - повышение определяется в период полового созревания у детей, в лютеиновой фазе менструального цикла, в период лактации; в соответствии с циркадным ритмом максимальный уровень определяется после полуночи, а минимальный – в полдень; - может повышаться при снижении почечной фильтрации (до 30 мл/мин и ниже), так как в норме выводится посредством клубочковой фильтрации и деградации в почечных канальцах; - повышенное содержание его при первичном остеопорозе обнаруживается у лиц с высоким уровнем костного обмена; - повышается при заболеваниях с высокой скоростью ремоделирования кости – первичном и вторичном гиперпаратирозе, гипертирозе, болезни Педжета и др.; - снижается при гипотирозе, гипопаратирозе, стероидном остеопорозе, первичном билиарном циррозе, ХПН.
Маркеры костной резорбции	
<p>Пиридинолиновые поперечные сшивки (cross-links) коллагена: пиридинолин (ПИР, PYD); дезоксипиридинолин (Д-ПИР, DPD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - компоненты зрелого коллагена I типа, служат для стабилизации его фибрильной структуры; - выход из кости в кровь возможен только в результате разрушения коллагена, осуществляемого остеокластами; - не метаболизируются в организме и выделяются с мочой в свободной (40%) и пептидсвязанной (60%) формах. Д-ПИР мочи более специфичен и информативен, так как содержится преимущественно в костях; - ПИР, помимо костей, в значительном количестве определяется в хрящах; - пиридинолиновые сшивки имеют ряд преимуществ перед определением оксипролина: можно не придерживаться диеты перед исследованием мочи, только созревший коллаген вносит свой вклад в их сывороточное содержание, некостный коллаген оказывает значительно меньшее влияние на их содержание в крови и моче; - максимальное выведение соединений происходит ночью, поэтому исследованию подвергается утренняя моча (коррекция по уровню креатинина);

Название	Характеристика
	<ul style="list-style-type: none"> - экскреция соединений увеличивается при остеомалации, тиротоксикозе, первичном гиперпаратирозе; - при снижении клубочковой фильтрации до 30 мл/мин и ниже экскреция соединений с мочой снижается.
Тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ, TRACP)	<ul style="list-style-type: none"> - лизосомальный фермент, один из изоферментов кислой фосфатазы, содержащийся в больших количествах в остеокластах и секретируемый ими во время костной резорбции в межклеточное пространство; - активность фермента не всегда точно отражает количество резорбированного костного матрикса; - недостаточно специфична; - исследуется в плазме, так как в сыворотке активность оказывается завышенной из-за выброса из тромбоцитов и эритроцитов при образовании кровяного сгустка.
Оксипролин (гидроксипролин) (ОП, НУР)	<ul style="list-style-type: none"> - составляет около 14% аминокислотного состава коллагена I типа; - в большей степени отражает резорбцию кости остеокластами, поскольку 90% его образуется в результате разрушения, а всего 10% в результате созидания; - уровень ОП в моче плохо коррелирует с костной резорбцией, оцененной по кальциевой кинетике и гистоморфометрии кости; - не считается высокоспецифичным тестом, так как присутствует также в коллагене кожи, хряща, во многих пищевых продуктах; - при исследовании суточной экскреции с мочой необходимо соблюдение 3-дневной диеты без желатинсодержащих продуктов; - более информативно исследование утренней мочи после 12-часового голодания (с коррекцией по креатинину для исключения эффекта разведения мочи на концентрацию в ней маркера); - повышен при остеомалации, гипертирозе, акромегалии, стероидном остеопорозе, болезни Педжета; - повышение концентрации в моче у детей часто отмечается при острых пневмониях и в активной фазе ревматизма; - активизация обмена веществ в различных тканях при системных заболеваниях, ревматоидном артрите также может повышать уровень ОП, что снижает его надёжность; - может повышаться в моче при туберкулёзе лёгких, хроническом пиелонефрите, саркоидозе, лимфогранулематозе, в крови – при гепатитах.
Поперечноштитые карбокситерминальные телопептиды коллагена I типа (С-телопептиды): ICTP или CTX MMP (в сыворотке); α -CTX (в моче); β -CTX (в моче или сыворотке крови)	<ul style="list-style-type: none"> - продукты деградации коллагена, в которых молекулы зрелого коллагена соединены поперечными сшивками; - преимуществом определения поперечноштитых телопептидов является их специфичность к типам коллагена костной ткани; - существует выраженный циркадный ритм экскреции этих соединений с мочой; - для исследования используют утреннюю мочу, так как пик приходится на 2-5 часов ночи; - результаты необходимо корректировать по уровню креатинина;

Название	Характеристика
	- для выявления α - и β -изомеров СТХ предложена группа методов, называемых CrossLaps, причём уровень α -изомеров отражает темп деградации недавно сформированной костной ткани, а уровень β -изомеров – темп деградации относительно старой кости.
Поперечношпигельный аминокислотный телопептид коллагена I типа (NTX, N-телопептид)	- уровень NTX в крови или моче может отражать близкую по времени к моменту исследования суммарную активность остеокластов, что позволяет отнести его к лучшим маркерам остеокластической резорбции кости; - более специфичен и чувствителен, чем пиридинолин; - получена выраженная корреляция с гистоморфометрическими показателями резорбции.
Галактозилоксилизин	- появляется в сыворотке при резорбции костного матрикса и деградации коллагена I типа; - более чувствителен, чем оксипролин.
Костный сиалопроtein (сиаловый белок, BSP)	- составляет до 10% неколлагеновых белков костного матрикса и является одним из основных продуктов синтетической функции активных остеобластов и одонтобластов, способствует адгезии остеокластов на поверхности остеоида; - в процессе резорбции попадает в сосудистое русло и определяется в сыворотке.

ОК считается одним из наиболее чувствительных и информативных маркеров костного формирования у детей и способен отражать уровень костеобразования при нарушениях ремоделирования костной ткани. Активность другого маркера костного формирования – ОЩФ по информативности уступает своему костному изоферменту в отражении процессов костного формирования. Однако, благодаря более широкой доступности в клинической практике, а также преобладанию в её составе костного изофермента над остальными сохраняет важное диагностическое значение. ОЩФ является цинксодержащим ферментом-металлопротеином. Известна многогранностью функций, обширным присутствием в различных тканях организма, наличием возрастных и половых особенностей активности. Суммарная активность складывается из активности её изоферментов (печёночного, костного, кишечного и др.). Причём (в отличие от ряда других ферментов), эти различные её изоферменты сосредоточены в отдельных, вполне определённых, органах. У детей (в связи с интенсивным ростом организма в целом и костной ткани в частности) в суммарной активности ОЩФ (следовательно – и в крови) преобладает (до 90%) активность костного изофермента. В детском возрасте определяются физиологические «всплески» активности ОЩФ (костного изофермента), совпадающие с периодами наиболее бурного роста и накопления пиковой костной массы в скелете. Нутритивный рахит, остеомалация, дефицит вит D являются одной из патологических причин повышения её активности –

характерно увеличение в 1,5-2 раза и более (границы нормы зависят от метода её определения, предоставляются медицинскому специалисту лабораторией).

Не следует забывать о возможных других причинах повышения активности ОЩФ, включая:

- доброкачественную транзиторную гиперфосфатаземию (наиболее частый диагноз при изолированном её отклонении, встречается при интеркуррентных заболеваниях, чаще – вирусной этиологии, разрешается спонтанно),

- доброкачественную семейную гиперфосфатаземию (встречается редко, одна из её форм ассоциирована с задержкой умственного развития),

- гиперфосфатаземию – при перфорации и некрозе кишечника, эндокринопатиях (акромегалия, гипертиреоз), бактериальной инфекции, злокачественной патологии, в послеоперационном периоде.

В одном из исследований установлено, что ОК и костная щелочная фосфатаза являются предикторами уровня МПК у девушек препубертатного периода. Отмечается корреляция уровня ОК и активности ОЩФ с ростом скелета.

В исследованиях обнаружены корреляции между содержанием маркёров костного метаболизма и МПК. Также установлено, что реакция биохимических маркёров значительно опережает по времени появление структурных изменений в кости. Значимыми проблемами, затрудняющими широкое применение метаболических маркёров у детей, является отсутствие детских референтных нормативов, информации о клинической значимости отклонений в костном метаболизме, а также сильное влияние на концентрацию и активность маркёров возрастных, половых, антропометрических, диетических и ряда других факторов, характерных для детского возраста.

Известно, что у детей уровень костных маркеров отражает не только процессы костного формирования и резорбции, но и интенсивность линейного роста скелета за счёт эпифизарного роста кости, причём не существует абсолютно специфичного для каждого из этих процессов маркера. В связи с этим обстоятельством некоторые авторы полагают, что исследование костных маркеров применимо лишь для контроля эффективности лечения, но не для диагностики нарушений костного формирования. Это обосновывает необходимость дальнейшего изучения диагностической значимости метаболических маркёров в выявлении нарушений костного формирования, а также факторов, оказывающих на них влияние, критериев правильной интерпретации полученных результатов, наработки национальных референтных баз для детей.

Исследование гормонов крови. На сегодняшний день достаточно хорошо изучена роль эндокринных влияний на физиологию и патологию

костной ткани, определены ключевые для развития нарушений костного формирования и остеопороза гормоны, включающие ПТГ, кальцитонин, гормон роста, гормоны щитовидной, поджелудочной и половых желез, надпочечников и некоторые другие.

ПТГ – мощный регулятор гомеостаза кальция, стимулятор резорбции костной ткани, замедляет экскрецию кальция с мочой и опосредованно способствует его всасыванию в кишечнике. Для его влияния на уровень фосфора характерен обратный эффект. Эффекты кальцитонина противоположны действию ПТГ – он снижает уровень кальциемии, костную резорбцию, уменьшает реабсорбцию кальция, и фосфора в почках. Тироксин активизирует костный обмен, оказывает стимулирующее влияние, как на остеобласты, так и на остеокласты, а также на образование хряща. Суммарный эффект влияния тироксина может выражаться в постепенном развитии остеопении с бóльшей потерей костной массы в костях периферического скелета по сравнению с осевым скелетом. На остеобластах обнаружены рецепторы к тироксину, воздействие на которые стимулирует образование ИФР-1. Инсулин также обладает стимулирующим действием на костную ткань (синтез костного матрикса, образование хряща), способствует дифференцировке остеобластов, увеличению количества клеток, продуцирующих коллаген. Его влияние осуществляется прямо на рецепторы, а также опосредованно через продукцию ИФР в печени. Содержание инсулина плазмы положительно коррелирует с МПК, возможно, опосредованно через ИФР-1. Дефицит инсулина приводит к снижению активности остеобластов, повышению уровня ПТГ, нарушениям в системе циркулирующих ИФР. Установлено, что гиперкортизолемиа ассоциирована со снижением в крови маркёров костного формирования.

Инструментальная диагностика остеопороза

К основным методам диагностики остеопороза относятся стандартная рентгенография костей скелета и DXA, которая может проводиться ультразвуковым, рентгеновским и компьютерно-томографическим методами.

Двойная рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) является наиболее широко используемым методом оценки МПК и согласно позиции ВОЗ признана «золотым» стандартом диагностики снижения костной массы и остеопороза как у взрослых, так и у детей. Метод DXA является неинвазивным, безопасным, не требующим активного участия пациента, обладает низкой лучевой нагрузкой, высокой чувствительностью (улавливает потерю МПК, начиная с 1-5%), хорошей воспроизводимостью, а также с высокой точностью позволяет оценивать состояние и динамику изменений МПК.

Как и у взрослых, первичными задачами DXA исследования у детей является оценка состояния костной ткани у пациентов высокого риска его нарушений, выявление пациентов с риском переломов и оценка эффективности проводимого лечения. Наличие хронических воспалительных заболеваний, предрасполагающих к снижению костной массы и плотности (с учётом степени тяжести патологии и сочетания её с иными факторами риска нарушений костного формирования), является одним из показаний к выполнению DXA у детей. Также медицинскими показаниями к проведению DXA у детей являются: повторные и/или низкоэнергетические переломы, остеопения/остеопороз, верифицированные при стандартной рентгенографии (при выполнении её по любым показаниям); необходимость контрольного динамического наблюдения.

При обследовании методом DXA в ходе сканирования определённых участков скелета (т. н. «регионов интереса») измеряются следующие величины:

- площадь сканируемой поверхности, см²;
- содержание костного минерала (ВМС – bone mineral content, г);
- МПК (ВМД – bone mineral density, г/см²) – минеральная плотность кости.

Содержащаяся в современных денситометрах референтная база данных включает нормативные показатели по полу и возрасту, которые используются для сравнения с ними показателей пациента. Результат сравнения представляется в виде стандартного отклонения (SD) по отношению к соответствующим нормативным показателям. Согласно рекомендациям ISCD сравнение с нормой проводится по двум параметрам: T-score и Z-score. В детском возрасте МПК оценивается только по Z-score, который отражает величину стандартного отклонения показателей пациента от средневозрастной и половой нормы. В соответствии с рекомендациями ISCD показатели ВМС и ВМД при Z-score ≤ -2 SD расцениваются как «низкая минеральная масса кости или МПК» для данного пола и возраста ребенка. При этом термин «osteopenia» не должен появляться в педиатрических заключениях по результатам DXA.

Следует подчеркнуть, что диагноз «osteoporosis» у детей не может быть верифицирован только на основании результатов денситометрического исследования. В соответствии с положениями ISCD современное определение остеопороза у детей включает один из критериев:

- наличие одного или нескольких компрессионных переломов позвоночника при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от показателей МПК);
- Z-score МПК $\leq -2,0$ SD в сочетании с клинически значимым анамнезом переломов. При этом клинически значимым анамнезом переломов принято считать: два и более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет или три и

более перелома длинных костей в возрасте до 19 лет. Однако наличие Z-score МПК выше -2 SD не исключает возможной повышенной ломкости костей, особенно у пациентов, страдающих расстройствами, которые способствуют развитию вторичного остеопороза.

При проведении DXA у детей используются специальные педиатрические программы исследования, которые включены в комплектацию современных денситометров. В педиатрической практике для большинства детей предпочтительными участками скелета для выполнения DXA являются поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и сканирование всего тела без учета костной ткани черепа (total body less head (TBLH)). Однако у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями проведение DXA в этих регионах интереса бывает затруднено из-за сложности позиционирования ребенка (движение во время исследования, контрактуры, гиперкинезы, тяжелый сколиоз, асимметрия позы, металлические имплантаты в результате проведенных ранее операций). У этой категории детей, согласно последнему пересмотру Официальных позиций в педиатрии ISCD, рекомендовано измерение МПК в дистальном отделе бедренной кости (при условии наличия адекватных референтных баз). Оценка МПК в этой области имеет важное значение, так как это наиболее распространенная локализация переломов у детей с тяжелым ДЦП. Следует также отметить, что у детей со сниженной весовой и механической нагрузкой на нижние конечности или у детей с риском хрупкости костей при наличии референтных баз можно использовать оценку МПК проксимального отдела бедренной кости, что позволит сохранить преемственность измерений DXA при переходе во взрослую жизнь.

Современные денситометры учитывают пол, этническую принадлежность, паспортный и костный возраст, массу и длину тела ребёнка. В соответствии с этим денситометрическому исследованию предшествует антропометрия и оценка костного возраста. Определение костного возраста методом рентгенографии недоминантной кисти выполняется перед денситометрическим исследованием у детей для правильной интерпретации его результата.

Факторами, затрудняющими интерпретацию результатов DXA у детей, являются отсутствие национальной педиатрической референтной базы показателей МПК, влияние роста, полового развития и различных патологических процессов на скелет, что не может адекватно учитываться при «двухмерном» (плоскостном) по своей сути DXA-сканировании. Для повышения точности результатов DXA предложен ряд расчётных формул и таблиц сопряжённости для пересчёта и коррекции полученных данных, минимизации зависимости результатов DXA от указанных факторов, однако их применение пока также не унифицировано и противоречиво.

В настоящее время, помимо оценки МПК, DXA используется и для анализа композиционного состава тела (определения содержания жирового, минерального и мышечного компонентов тела). Согласно рекомендациям ISCD в педиатрической практике композиционный анализ тела может иметь клиническую значимость при комплексной оценке пациентов с хроническими заболеваниями, которые ассоциированы с недостаточностью питания или дефицитом мышечной и костной ткани.

Противопоказаниями к рентгеновской денситометрии служат: беременность, невозможность правильной укладки и иммобилизации ребёнка на период исследования, избыточная масса тела пациента (для большинства денситометров – свыше 140 кг), отказ пациента/его законных представителей от проведения исследования. В случаях, когда накануне планируемого выполнения DXA проводили рентгенологическое исследование желудка и/или кишечника с использованием контрастных препаратов, следует воздержаться от проведения DXA в течение 4-6 дней (для выведения контраста), так как контрастные вещества могут задерживаться в организме и нарушать точность измерений.

Ультразвуковая остеоденситометрия. Преимуществами перед другими методами денситометрии являются: отсутствие лучевой нагрузки, портативность, возможность оценки не только количественных, но и качественных характеристик костной ткани (эластичность, жёсткость, наличие микроповреждений). Состояние кости оценивается по скорости прохождения ультразвуковой волны и величине её затухания в костной ткани. Учитывая достоинства метода, перспективным является его применение для скрининга у детей по мере формирования педиатрических референсных баз и разработки критериев интерпретации полученных результатов.

Количественная КТ даёт более точное представление о МПК, не зависящее от изменения параметров костной ткани под влиянием роста и патологических процессов, отдельно сканирует кортикальную и трабекулярную МПК, так как, в отличие от DXA, анализирует пространственную (трёхмерную) структуру кости. Количественная КТ позволяет рассчитать размер и геометрию кости, которые влияют на прочность кости; оценивает объёмную МПК в осевых и периферических участках. В силу этих обстоятельств с технической точки зрения именно этот метод мог бы быть признан «золотым» стандартом. Однако количественная КТ не является предпочтительным вариантом для использования у детей из-за сравнительно высокой дозы облучения и отсутствия нормативных педиатрических данных.

Стандартная рентгенография. Несмотря на ряд недостатков, сохраняет значение в диагностике и дифференциальной диагностике остеопороза и его осложнений. Один из недостатков рентгенографии в диагностике остеопороза –

низкая чувствительность, позволяющая определять уменьшение костной массы тогда, когда степень снижения минерализации достигает 20-40%. Практическим специалистам не рекомендуется устанавливать диагноз остеопороза на основании косвенных признаков повышенной прозрачности костей скелета на стандартных рентгенограммах у пациентов без компрессионных переломов тел позвонков. Основным рентгенологическим симптомом остеопороза – повышение рентгенопрозрачности костной ткани, определяющееся в основном в костях, где преобладает трабекулярная костная ткань, неспецифичен и в значительной степени зависит от технических условий съёмки и качества проявления рентгенограмм. В то же время, в отличие от ДХА, стандартная рентгенография позволяет оценить структуру, истинную форму и размеры костей.

Оценка переломов позвонков. Известно, что тела позвонков в основном состоят из губчатой костной ткани и именно она первой подвергается деминерализации, что связано с более активными процессами ремоделирования костной структуры по сравнению с кортикальной костью. Переломы позвонков чаще протекают бессимптомно, а клиническими проявлениями сопровождаются лишь в 25-30% случаев. Применение ГКС является наиболее значимым фактором риска развития компрессионных переломов тел позвонков у детей, поэтому эти пациенты должны быть активно обследованы. Компрессионный перелом тела позвонка – это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка. Диагноз перелома позвонка не вызывает затруднений при выраженных клиновидных, вдавленных или компрессионных изменениях. Проблема возникает там, где существующие изменения находятся на границе нормы и патологии, так как переломы тел позвонков при остеопорозе редко развиваются моментально, как при травме. Для остеопороза более характерны медленно прогрессирующие деформации тел позвонков на протяжении длительного периода времени, в связи с чем верификация перелома тела позвонка во многих случаях затруднительна.

Для оценки переломов позвонков у детей в настоящее время широко используется полуколичественный метод Genant (1993г.). При данном методе оценивается форма позвонка (сдавленная, двояковогнутая или клиновидная) и степень снижения высоты заднего, среднего и/или переднего отдела позвонка. Перелом выявляется по уменьшению высоты или площади позвонка, но рентгенологические особенности, связанные с аномалией замыкательной пластинки позвонка, не рассматриваются.

Согласно классификации Genant выделяют:

– нормальный недеформированный позвонок (0 степень);

– слабая деформация (перелом 1-й степени) – снижение высоты переднего, среднего и/или заднего отдела позвонка в диапазоне 20-25%, а площадь его поверхности уменьшается на 10-20%;

– умеренная деформация (перелом 2-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка составляет 25-40%, а площадь тела позвонка уменьшается на 20-40%;

– тяжелая деформация (перелом 3-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка и площади более чем на 40%.

Классификация переломов согласно полуколичественному методу Genant схематически показана на рис. 1.

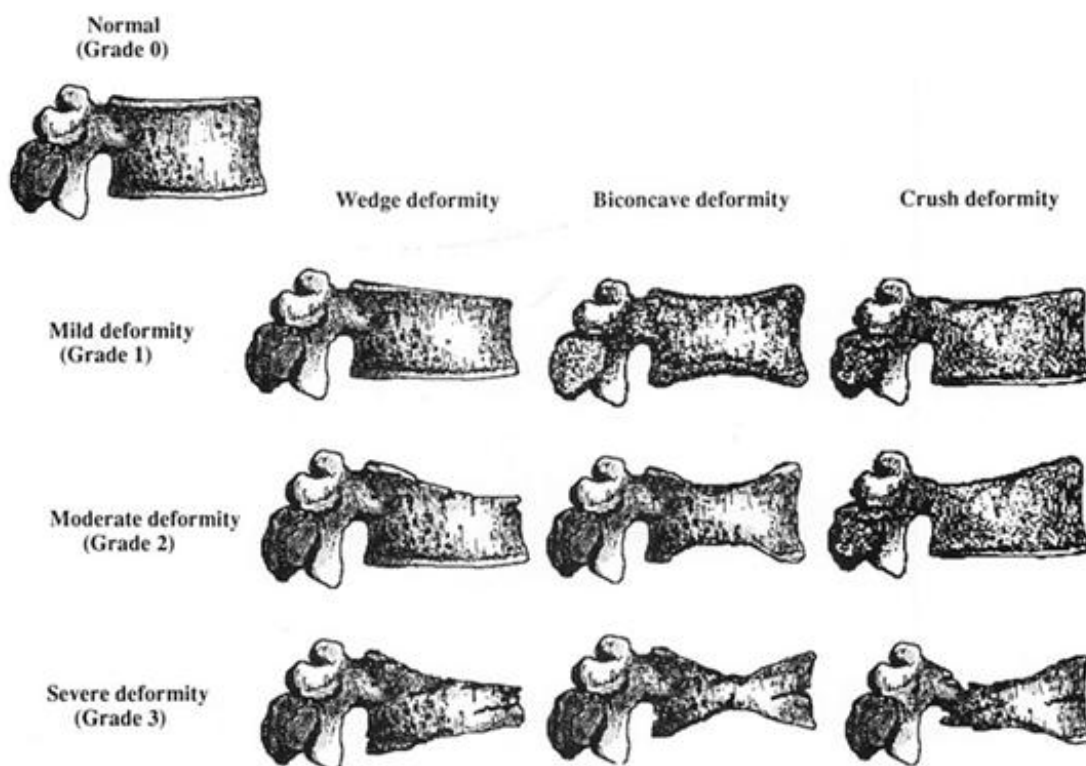


Рис. 1. – Полуколичественная визуальная оценка деформаций позвонков по Genant

Методы, используемые в клинической практике для выявления переломов позвонков у детей, включают: стандартную рентгенографию, ДХА, МРТ и КТ. Различия между этими методами визуализации связаны с дозой облучения, доступностью, стоимостью и удобством для пациента.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции является наиболее распространенным методом визуализации для выявления перелома позвоночника у детей. Стандартным методом является оценка высоты и формы тел позвонков Th4-L4 на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Позвонки от Th1 до Th3 обычно не оцениваются из-за сложности их визуализации. Очень важно иметь качественные рентгенограммы позвоночника, чтобы точно оценить переломы позвонков и связанные с ними деформации. Для получения

качественных изображений позвоночник должен быть как можно более параллелен рентгенографическому столу. Как правило, расстояние от фокуса до пленки должно составлять 100 см. На рентгенограммах грудного отдела позвоночника луч центрируется в точке Th7, а на рентгенограммах поясничного отдела – в точке L3. У детей младшего возраста можно получить снимок всего позвоночника на одной рентгенограмме, центральный луч которой направлен на Th12. Получение рентгенограмм грудного (Th4-Th12) и поясничного (L1-L4) отделов позвоночника в боковой проекции требует соблюдения ряда правил:

- положение пациента на левом боку с согнутыми коленями и бедрами;
- обязательное выпрямление сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведенная по остистым отросткам, шла параллельно столу;
- использование при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания;
- снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;
- желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

Традиционно диагноз остеопоротических переломов позвонков верифицируется на основании рентгенограмм позвоночника в боковой проекции. Однако в настоящее время показано, что оценка состояния позвонков с применением рентгеновской морфометрии в рамках рутинной DXA сопоставима с рентгенограммами позвоночника. Современные модели костных денситометров оснащены дополнительной функцией быстрого получения изображения позвоночника (Vertebral Fracture Assessment – VFA, оценка переломов позвонков), позволяющей одновременно визуализировать грудной и поясничный отдел позвоночника (Th4-L4). Данная методика оценки позвонков может использоваться вместо рентгенографии позвоночника при выявлении симптоматических и бессимптомных переломов позвонков у детей. В последнее время оценка позвоночника в боковой проекции с помощью DXA рассматривается как альтернативный метод диагностики переломов позвонков у детей, нуждающихся в серийных рентгенограммах позвоночника в процессе динамического наблюдения (например, дети с мышечной дистрофией Дюшенна, получающие ГКС), поскольку позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента. Для определения переломов позвонков согласно рекомендациям ISCD у детей следует использовать полуколичественный метод Genant. После оценки переломов позвонков методом с помощью DXA следует рассмотреть возможность дополнительной визуализации позвоночника в следующих случаях:

– если позвонки технически не поддаются оценке с помощью VFA (т.е. недостаточно видимы) – при условии, что обнаружение переломов позвонков изменит клиническое лечение;

– выявление единственного перелома позвонка 1 степени по Genant – при условии, что подтверждение перелома изменит клиническое ведение пациента;

– выявление рентгенологических данных, не типичных для остеопоротических переломов позвонков (например, подозрение на деструктивные, воспалительные или злокачественные процессы, врожденные пороки развития и т.д.).

КТ является надежным и точным методом оценки морфологии позвонков при подозрении на острый травматический перелом. К недостаткам данного метода можно отнести значительную дозу облучения, ограниченную доступность оборудования и относительно высокую стоимость исследования. МРТ позволяет оценить наличие отека костного мозга, например, при остром переломе позвонка, дифференцировать первопричину, отличную от остеопороза (например, злокачественные новообразования), а отсутствие лучевой нагрузки определяет ее дополнительные преимущества. Однако МРТ-сканирование занимает относительно много времени и является более дорогостоящим, чем другие методы. Следует отметить, что ни КТ, ни МРТ не показаны для рутинного наблюдения и диагностики остеопоротических переломов позвоночника у детей, однако могут рассматриваться в качестве дополнительных методов при проведении дифференциальной диагностики.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Вопросы лечения остеопороза у детей являются предметом дискуссий среди ученых и практикующих врачей во всем мире, так как многие группы лекарственных средств, используемых в лечение остеопороза у взрослых, не разрешены к применению у детей. Вместе с тем необходимость лечения таких детей очевидна, особенно при развитии тяжелого остеопороза с наличием переломов позвонков, сопровождающихся болевым синдромом, иммобилизацией. За последние несколько лет достигнут значительный прогресс в понимании факторов риска, способствующих развитию нарушений костной минерализации и остеопороза у детей, что послужило совершенствованию подходов к диагностике, мониторингу и лечению данных состояний.

Основные принципы лечения остеопороза у детей:

– главными целями лечения остеопороза у детей являются замедление или прекращение потери (в идеале – прирост) костной массы и плотности, нормализация костного метаболизма, купирование болевого синдрома, предотвращение и лечение первичных и последующих переломов;

- наблюдение за детьми из групп риска с целью раннего выявления и последующего лечения остеопороза на ранних стадиях его развития;
- учитывая преобладание у детей вторичных форм остеопороза, лечение остеопороза направлено, в первую очередь, на достижение максимальной компенсации основного заболевания и рационализацию лечения лекарственными препаратами с негативным остеотропным действием (минимально эффективная доза, своевременное и обоснованное её снижение, обоснованная смена или чередование лекарств в пользу наименее остеотропных);
- основной принцип лечения остеопороза у детей – старт с наиболее простых и изученных методов с переходом при отсутствии эффекта к более сложным и менее изученным;
- лечение и ведение детей с остеопорозом требует мультидисциплинарного подхода, ориентированного на пациента, и наличия многопрофильной команды медицинских специалистов, обладающих опытом в области педиатрических заболеваний костей. В команду должны входить врачи разных специальностей (включая ортопедов, нейрохирургов, стоматологов, генетиков, врачей лучевой диагностики и др.), медсестры, специалисты по физической терапии, эрготерапевты, психологи и социальные работники;
- для достижения эффективности лечения важна приверженность рекомендованному лечению как пациента, так и его законных представителей.

Немедикаментозное лечение остеопороза

Питание. Питание является одним из ключевых изменяемых факторов, который влияет на развитие костной ткани у детей и подростков. Правильное питание помогает детям полностью реализовать свой генетический потенциал для максимальной костной массы. Наиболее важными для здоровья костей являются кальций и вит D. Кроме кальция и вит D, ключевую роль в здоровье костей играет белок. Более высокое потребление белка приводит к увеличению костной массы у детей. Напротив, неполноценное питание в течение периода роста, включая недостаточное потребление белка и калорий может серьезно ухудшить развитие костей.

Кальций. Рекомендуемые суточные нормы потребления кальция зависят от возраста ребенка, а также различаются в разных странах во всем мире, хотя многие из них отражают рекомендации Института медицины США (2011г.). В Республике Беларусь нормы физиологических потребностей в пищевых веществах, включая кальций, регламентированы Санитарными нормами и правилами «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь». Нормы физиологических потребностей – это уровень суточного потребления пищевых веществ, достаточный для удовлетворения

физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности. В табл. 10 представлены рекомендуемые нормы физиологической потребности в кальции у детей.

Таблица 10. – Нормы физиологической потребности в кальции у детей

Рекомендации Института медицины США (2011)			Рекомендации Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2015)	
Возраст, мес/лет	Суточный уровень потребления кальция, мг/сут	Допустимые верхние уровни потребления кальция, мг/сут	Возраст, мес/лет	Суточный уровень потребления кальция, мг/сут
0-6 мес	200*	1000	0-3 мес	400
6-12 мес	260*	1500	4-6 мес	500
			7-12 мес	600
1-3 года	700	2500	1-3 года	800
4-8 лет	1000	2500	3-7 лет	900
9-13 лет	1300	3000	7-11 лет	1100
14-18 лет	1300	3000	11-18 лет	1200

Примечание: *Поскольку суточные нормы для детей до 12 месяцев не установлены, указано адекватное потребление (AI) - величина, которая может удовлетворить потребности большинства детей.

Согласно рекомендациям Глобального консенсуса по профилактике и лечению нутритивного рахита, адекватным потреблением кальция для профилактики рахита является 200 и 260 мг/сут для детей в возрасте 0-6 и 6-12 месяцев соответственно. Для детей старше 1 года потребление кальция менее 300 мг/сут повышает риск развития нутритивного рахита независимо от сывороточной концентрации 25(OH)D. Для детей старше 1 года предложены следующие критерии достаточности суточного потребления кальция: достаточное – выше 500 мг/сут, недостаточное – 300-500 мг/сут, дефицит – менее 300 мг/сут.

Кальций содержится во многих продуктах питания, поэтому следует стремиться к максимальному обеспечению суточной потребности в кальции путем достаточного употребления его с пищей. Основным источником кальция у детей первого года является грудное молоко или молочная смесь. Лучшим питанием для детей грудного возраста, безусловно, является женское молоко. В грудном молоке биодоступность и соотношение между кальцием и фосфором оптимальны (2:1), усвоение кальция достигает 75%, фосфора – 50% (при искусственном вскармливании – 30% и 20-30% соответственно). Питание лактирующей матери должно соответствовать современным стандартам здорового питания женщины. Недопустимы надуманные и необоснованные ограничения в питании беременной женщины и лактирующей матери.

После первого года жизни лучшим источником биодоступного кальция становятся молочные продукты (молоко, йогурт, кефир, творог, простокваша, ряженка, сыры и др.), которые обеспечивают организм ребенка не только кальцием, но и высококачественным белком, витамином D, магнием, калием и другими необходимыми нутриентами. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, детям 4-8 лет для поддержания костного здоровья требуется потребление 2-3 порций молочных продуктов в день, а подросткам – 4 порции, на которые в совокупности приходится от 70% до 80% потребления кальция с пищей. К примеру, одной порцией считается 100 г творога или 200 мл молока/кисломолочных продуктов, 125 г йогурта или 30 г сыра. Жирность молочных продуктов не влияет на содержание в них кальция. К другим диетическим источникам кальция относятся: зеленые листовые овощи, бобовые, орехи, обогащенные кальцием сухие завтраки и фруктовые соки. Овощи являются хорошим источником биодоступного кальция, однако количество овощей, необходимое для удовлетворения ежедневных потребностей в этом макроэлементе, является значительным, что затрудняет достижение диетических потребностей только с их помощью. Кроме того, фитиновая и щавелевая кислоты, которые содержатся в некоторых продуктах растительного происхождения, связываются с кальцием с образованием нерастворимых комплексов и препятствуют его всасыванию.

Количество кальция, потребляемого с пищей за сутки, можно рассчитать, руководствуясь приведённой ниже табл. 10.

Таблица 11. – Содержание кальция в продуктах питания (мг кальция на 100 г продукта)

Продукт питания	Среднее содержание кальция, мг/100 г
<i>Молочные продукты</i>	
Сыр «Голландский», «Пошехонский»	1000
Сыр «Российский»	880
Сыр плавленый «Российский»	700
Сыр «Сулугуни»	650
Брынза (из коровьего молока)	630
Сыр «Адыгейский»	520
Творог (5%; 9%)	164
Творог 18% (жирный)	150
Творог нежирный	120
Мороженое пломбир	159
Мороженое сливочное	148
Молоко пастеризованное нежирное	126
Молоко пастеризованное (1,5%; 2,5%; 3,2%; 3,5%)	120
Кефир нежирный	126

Продукт питания	Среднее содержание кальция, мг/100 г
Кефир (1%; 2,5%; 3,2%)	120
Йогурт (1,5%, 6%)	124
Ряженка (1%; 2,5%; 4%)	124
Сливки 10%	90
Сливки (20%; 25%; 35%)	86
Сметана 10%	90
Сметана 30%	85
<i>Рыба и рыбные консервы</i>	
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Треска копченая в масле (консервы)	462
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Шпроты в масле (консервы)	300
Горбуша натуральная (консервы)	185
Окунь морской	120
Ставрида	65
Сельдь атлантическая	60
Окунь речной	50
Скумбрия атлантическая	40
Минтай	40
Печень трески (консерва)	35
Судак	35
Треска	25
Горбуша	20
<i>Бобовые, крупы, зерновые продукты</i>	
Соя	348
Фасоль	150
Отруби пшеничные	150
Горох	115
Чечевица	83
Крупа ячневая	80
Крупа овсяная	64
Хлопья овсяные «Геркулес»	52
Крупа пшеничная	40
Крупа гречневая (ядрица)	20
Крупа рисовая	8
<i>Орехи, семена, сухофрукты</i>	
Кунжут	1474
Семена подсолнечника (семечки)	367
Миндаль	273
Курага	160
Инжир сушёный	144
Яблоки сушёные	111
Фисташки	105
Грецкий орех	89

Продукт питания	Среднее содержание кальция, мг/100 г
Изюм	80
Чернослив	80
Арахис	76
Овощи, зелень	
Петрушка (зелень)	245
Укроп (зелень)	223
Бasilik (зелень)	177
Шпинат (зелень)	106
Лук зелёный (перо)	100
Салат листовой (зелень)	77
Капуста пекинская	77
Капуста краснокочанная	53
Капуста белокочанная	48
Капуста брокколи	47
Морская капуста	40
Редис	39
Свекла	37
Морковь	27
Фрукты, ягоды	
Хурма	127
Киви	40
Земляника (садовая)	40
Малина	40
Лимон	40
Смородина	36
Апельсин	34
Виноград	30
Груша	19
Яблоки	16
Кондитерские изделия	
Халва тахинно-шоколадная	782
Халва тахинно-арахисовая	465
Шоколад молочный	352
Шоколад горький	45
Зефир	25
Пастила	21

Для подсчёта суточного потребления кальция с пищей, можно также использовать следующую формулу:

$$\text{Суточное потребление кальция (мг)} = \text{кальций молочных продуктов (мг)} + 350 \text{ (мг)}$$

В повседневной практике для приблизительного расчета суточного потребления кальция удобно пользоваться кальциевым калькулятором, предложенным Международным фондом остеопороза (<https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>). Кальциевый калькулятор представляет собой бесплатный онлайн-ресурс, который позволяет определить примерное суточное поступление кальция с пищей, сравнивая типичное для каждого человека питание в течение недели с рекомендованными нормами. Кроме того, на ресурсе можно ознакомиться со списком продуктов и рецептами блюд, богатых кальцием.

При выявлении в рационе питания низкого содержания кальция необходимо стремиться к его дотации, прежде всего, продуктами питания, так как диетический кальций лучше усваивается. Диетические источники кальция следует рекомендовать в предпочтении кальциевым добавкам, не только из-за улучшенной биодоступности кальция, но также для поощрения здоровых привычек питания на протяжении всей жизни. Дети, которые по разным причинам не могут получить достаточное количество кальция с пищей, нуждаются в подборе продуктов клинического питания и/или дополнительном назначении лекарственных препаратов на основе кальция в дозах, необходимых для обеспечения суточной потребности в этом элементе. Необходимо также отметить, что при лечении остеопороза потребность в кальции может быть выше рекомендуемой для конкретного возраста.

Витамин D. Рекомендуемые суточные нормы потребления вит D представлены в табл. 12 (коэффициент пересчёта вит D: 1 мкг=40 МЕ, 1 МЕ=0,025 мкг).

Таблица 12. – Нормы физиологической потребности в вит D у детей

Рекомендации Института медицины США (2011)			Рекомендации МЗ РБ (2015)	
Возраст, мес/лет	Суточный уровень потребления вит D, мкг (МЕ)/сут	Допустимые верхние уровни потребления вит D, мкг (МЕ)/сут	Возраст, мес/лет	Суточный уровень потребления вит D, мкг (МЕ)/сут
0-6 мес	10 (400)*	1000	0-3 мес	10 (400)
6-12 мес	10 (400)*	1500	4-6 мес	10 (400)
			7-12 мес	10 (400)
1-3 года	15 (600)	2500	1-3 года	10 (400)
4-8 лет	15 (600)	3000	3-7 лет	10 (400)
9-13 лет	15 (600)	4000	7-11 лет	10 (400)
14-18 лет	15 (600)	4000	11-18 лет	10 (400)

Примечание: *поскольку суточные нормы для детей до 12 месяцев не установлены, указано адекватное потребление (AI) - величина, которая может удовлетворить потребности большинства детей.

Вит D поступает в организм двумя путями: с пищей и в результате синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей. Основные источники вит D для организма человека указаны в табл. 13.

Таблица 13. – Источники вит D для организма человека

Источник вит D	Содержание вит D
Рыбий жир	~ 400-1 000 МЕ/5 мл
Угорь (свежий)	~ 1200 МЕ/100 г
Лосось (свежие, выловленный в естественной среде)	~600-1000 МЕ/100 г
Сельдь (в масле)	~800 МЕ/100 г
Сельдь (соленая)	~480 МЕ/100 г
Лосось (свежий, искусственно выращенный)	~100-250 МЕ/100 г
Лосось (консервированный)	~300-600 МЕ/100 г
Сардины (консервированные)	~300 МЕ/100 г
Скумбрия (консервированная)	~250 МЕ/100 г
Тунец (консервированный)	~230 МЕ/100 г
Грибы шиитаке (свежие)	~100 МЕ/100 г
Яичный желток	~20-50 МЕ/шт.
Сыр	~7-28 МЕ/100 г
Грудное молоко	~1,5-8 МЕ/100 мл
Коровье молоко	~0,4-1,2 МЕ/100 мл
Молочные каши	~60-80 МЕ/100 мл
Смеси для детей (от 0 до 6 мес)	~40-50 МЕ/100 мл
Смеси для детей (от 6 до 12 мес)	~40-80 МЕ/100 мл
Смеси для детей (старше года)	~70-80 МЕ/100 мл
Синтез вит D в коже (УФО В-спектра)	Облучение рук и частично обнажённых ног (около 18% поверхности тела), без использования солнцезащитных средств, в количестве до 0,25-0,5 минимальной эритемной дозы (определяемой как лёгкое покраснение кожи в течение 24 часов после облучения) является расчётным эквивалентом синтеза ~2000-4000 МЕ вит D. Для светлокотжих жителей стран Центральной Европы это соответствует пребыванию на солнце в течение ~15 минут в день, в период с 10 до 15 часов дня, 2-3 раза в неделю

К сожалению, сравнительно немногие продукты содержат вит D. Наиболее богатыми источниками вит D являются жирные сорта рыбы (лосось, скумбрия, сардина), печень трески, рыбий жир, в меньшей степени – сливочное масло, яичный желток, молоко. Низкое содержание в рационе питания продуктов, богатых вит D, может способствовать раннему формированию его

дефицита, особенно – в условиях быстрого истощения депо у новорожденного (недоношенного) ребёнка.

Многие факторы, например, способ кулинарной обработки пищи, источник получения рыбы (искусственное выращивание на ферме, вылов в естественных условиях), могут оказывать существенное влияние на содержание в продуктах питания вит D. Следует отметить, что большинство значимых пищевых источников вит D не рекомендовано к потреблению в грудном и раннем детском возрасте вообще, а перечень продуктов, богатых вит D, сравнительно невелик. Нередко имеет место нежелание ребёнка потреблять богатые вит D продукты в требуемом количестве (например, рекомендуемое потребление рыбы дважды в неделю).

Важным является повышение приверженности и информированности населения о пользе фортифицированных продуктов питания, включая фортификацию вит D. Впрочем, даже при следовании принципам здорового питания, на долю снабжения организма вит D из пищевых источников приходится обычно не более 10%.

Для грудного ребёнка женское молоко – это наилучшее питание, однако содержание в нём вит D не способно удовлетворить потребности младенца (особенно – старше первых недель жизни). Даже при хорошей (!) обеспеченности вит D самой лактирующей женщины в оптимальное для синтеза вит D время года его содержание в женском молоке достигает не более 100 МЕ/л. Предположив, что средний объём молока, потребляемый ребёнком, составляет ~750-800 мл/сут, можно констатировать, что количества вит D, поступающего с материнским молоком, недостаточного для покрытия физиологической потребности ребёнка в вит D. Это подчёркивает важность своевременного введения прикормов и обоснованной дотации вит D в грудном возрасте.

Детские молочные смеси (формулы), предназначенные для искусственного/смешанного вскармливания детей грудного и раннего возраста, адаптированы и обогащены вит D. В соответствии с Директивой 2006/141/ЕС Европейской Комиссии содержание вит D в детской формуле должно составлять от 40 до 100 МЕ/100 ккал, а для «последующих» детских формул – от 40 до 120 МЕ/100 ккал. Как правило, 1 литр восстановленной молочной смеси в зависимости от торговой марки и вида смеси содержит ~400 МЕ вит D. Однако, несмотря на такую фортификацию, поступающего со смесью количества вит D может быть недостаточно для удовлетворения физиологической потребности ребёнка. В силу ряда причин (ограниченный объём желудка, введение продуктов прикорма и др.) грудной ребёнок почти никогда не потребляет в течение длительного времени 1 литра и более готовой

смеси за сутки. Следовательно, не способен полностью обеспечивать себя вит D из этого источника и, как правило, нуждается в его дотации.

Согласно Положению по смесям для детей раннего возраста Комитета по питанию ESPGHAN (2018) среднее содержание вит D в смесях на основе коровьего молока, предназначенных для вскармливания детей от 1 до 3 лет и представленных на европейском рынке, составляет 2,1 (5-95 перцентили: 1,4-3,3) мкг/100 ккал смеси. При этом рекомендованный European Food Safety Authority, EFSA минимальный уровень вит D должен составлять 2 мкг/100 ккал смеси. По мнению экспертов, такие смеси, наряду с фортифицированным коровьим молоком, злаками, добавками и ранним введением в рацион мяса и морской рыбы, являются источником вит D, железа, полиненасыщенных жирных кислот для этой возрастной категории детей.

Физическая активность. Физическая активность должна считаться краеугольным камнем в профилактике и лечении нарушений костной минерализации и остеопороза. Физическая активность участвует в стимуляции образования костной ткани и снижении опосредованной остеокластами резорбции кости посредством биологических путей, модулируемых механической нагрузкой. В частности, физическая активность способствует достижению максимальной костной массы в детском возрасте и обновлению костной ткани во взрослом возрасте. Согласно рекомендациям ВОЗ (2020г.), дети в возрасте от 5 до 17 лет должны обеспечивать в течение недели не менее 60 минут в день физической активности умеренной или высокой интенсивности, в основном аэробной. Аэробные упражнения высокой интенсивности, а также те, которые укрепляют мышцы и кости, следует включать, как минимум, 3 дня в неделю. Однако эти рекомендации не всегда могут быть применимы в отношении детей с остеопорозом.

При развитии остеопороза объём физической активности определяется как состоянием пациента по основному заболеванию, так и ограничениями, связанными с тяжестью остеопороза, наличием и локализацией переломов, стадией их лечения, иными факторами. Увеличение объёма активности проводится в возможно ранние сроки под контролем специалиста – от постепенной вертикализации, до пеших прогулок, плавания, занятий на велотренажёрах, аквааэробики. Рекомендуются динамические упражнения с весовой нагрузкой низкой или средней интенсивности (например, ходьба), которые приводят к большему приросту костной ткани по сравнению со статической нагрузкой. Нет доказательств того, что выполнение упражнений высокой интенсивности даёт большую пользу, чем выполнение упражнений средней интенсивности. Напротив, пациенты с остеопорозом должны избегать упражнений с чрезмерными нагрузками, переносом тяжестей, толчками, риском травмирования патологически изменённых костных структур. Под

руководством специалиста организуется подбор и обучение пациента комплексам ЛФК (принцип «ЛФК без боли»). Противопоказан профессиональный спорт, решение о возможности и сроках посещения оздоровительных секций принимается индивидуально с участием специалистов.

Организация травмобезопасного окружения. Эта мера способна снизить риск возникновения основной причины переломов – падений. К основным факторам, увеличивающим риск падения, относятся: снижение мышечной силы, трудности с поддержанием равновесия, головокружения и вестибулярные расстройства, нарушения координации движений, проблемы со зрением, прием некоторых лекарственных препаратов, вызывающих головокружение или нарушение равновесия. Некоторые родители из-за боязни падений в целях снижения риска переломов ограничивают ребенка в движениях, и возникает замкнутый круг: сокращение физической активности ведет к прогрессированию нарушений костной минерализации, что в свою очередь может способствовать новым переломам.

Для снижения риска падений необходимо:

- лечение сопутствующих заболеваний;
- коррекция зрения и слуха (в обязательном порядке проверить остроту зрения и слуха, при необходимости - провести коррекцию их нарушений и ежегодно осуществлять динамический контроль);
- коррекция принимаемых лекарственных препаратов (по мере возможности необходимо избегать назначения лекарственных препаратов, приводящих к нарушению равновесия, использовать их более безопасные аналоги);
- оценка и изменение домашней обстановки (сделать её более безопасной);
- обучение правильному стереотипу движений;
- использование устойчивой обуви на низком каблучке и нескользящей подошве;
- выполнение физических упражнений на координацию и тренировку равновесия.

Для уменьшения риска падений в бытовых условиях необходимо руководствоваться следующими советами:

- поддерживайте порядок и убирайте лишние вещи с пола, а также все незакрепленные провода, шнуры, коврики и другие предметы, за которые можно зацепиться;
- убедитесь, что все ковры и коврики имеют противоскользящую основу или прикреплены к полу, включая ковровые покрытия на лестницах;
- не используйте скользкий воск для чистки полов;

- не переставляйте мебель в непривычные для ребенка места;
- убедитесь, что все лестничные клетки достаточно освещены и что лестницы имеют поручни с обеих сторон (подумайте о том, чтобы наклеить флуоресцентную ленту по краям верхней и нижней ступенек);
- используйте резиновый коврик в душе или ванне (при необходимости установите поручни на стены рядом с ванной, душем и туалетом);
- не ходите дома без обуви (в носках или босиком), подберите удобные нескользкие тапочки;
- позаботитесь о том, чтобы жилище было хорошо освещено.

Медикаментозное лечение остеопороза

Лекарственные средства на основе кальция и вит D. Являются одной из немногочисленных групп лекарственных средств, широко применяемых в детской практике при остеопорозе, что соответствует одному из принципов лечения, рекомендующему стартовать с наиболее исследованных и безопасных лекарственных препаратов. Лекарственные препараты на основе кальция и вит D применяются у детей с остеопорозом для восполнения физиологической потребности (при невозможности обеспечения из естественных источников), в составе комбинированного лечения с иными лекарствами (бисфосфонаты, деносумаб), включая купирование возможных побочных реакций на фоне такого лечения (гипокальциемия). По мнению ряда авторов, самостоятельного значения в лечении остеопороза препараты кальция и вит D не имеют. Тем не менее, нередко они с успехом применяются в качестве «стартовой» (базисной) монотерапии и в профилактических целях. Дозы кальция и вит D в лечении остеопороза, дефицита вит D при соответствующем клинико-лабораторном контроле могут превышать нормы физиологической потребности в них.

Лекарственные препараты с кальцием и вит D разделяют на:

- монопрепараты, содержащие только кальций или только вит D;
- комбинированные лекарственные препараты, содержащие оба компонента;
- комплексные лекарственные препараты, содержащие кроме кальция и вит D ряд других витаминов и минералов.

Предпочтение следует отдавать комбинированным формам, поскольку вит D обладает многоплановым положительным влиянием на всасывание и метаболизм кальция. Несмотря на доказанную пользу для костного формирования иных витаминов и минералов в составе комплексных препаратов, безопасность и эффективность их длительного применения (в течение месяцев-лет) в лечении остеопороза у детей не доказана в полной мере, как для кальция и вит D. Кроме того, в комплексных препаратах всегда существует вероятность антагонистических взаимодействий между компонентами при попадании в организм человека.

В лекарственных препаратах кальция используется несколько различных соединений кальция. Каждое соединение содержит различное количество минерального кальция, называемого элементарным кальцием:

- карбонат кальция (40% элементарного кальция);
- цитрат кальция (21% элементарного кальция);
- глюконат кальция (9% элементарного кальция);
- лактат кальция (13% элементарного кальция).

В клинической практике предпочтительно применение лекарственных средств на основе солей с максимальным содержанием и биодоступностью элементарного кальция. Очевидно, что лекарственные средства на основе солей с минимальным содержанием кальция не обеспечивают должного клинического эффекта при их применении. Наиболее распространенными формами дополнительного кальция являются карбонат кальция и цитрат кальция. Выбор конкретного лекарственного препарата, как правило, основывается на выборе подходящей для пациента лекарственной формы (жевательные таблетки, капсулы, растворимые таблетки, порошок для приготовления суспензии), биодоступности, переносимости и стоимости лекарственного препарата, а также его взаимодействия с другими препаратами, применяемыми ребенком. Наиболее доступными по стоимости являются препараты на основе карбоната кальция, однако по сравнению с цитратом кальция они чаще вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, включая запор, метеоризм и вздутие живота. Следует также отметить, что для всасывания карбоната кальция необходимо присутствие соляной кислоты, максимальное количество которой вырабатывается с желудочным соком при приеме пищи, поэтому прием лекарственных препаратов на основе карбоната кальция рекомендован во время еды, в то время как цитрат кальция хорошо усваивается вне зависимости от приема пищи и кислотности желудочного сока. Это обстоятельство делает цитрат кальция предпочтительным для пациентов с ахлоргидрией, воспалительным заболеванием кишечника или нарушениями всасывания, а также для тех, кто принимает блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Наиболее важные аспекты применения лекарственных препаратов на основе кальция и вит D отражены в табл. 14.

Таблица 14. – Особенности применения лекарственных препаратов на основе кальция и вит D

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ применяют лекарственные препараты со значимым (близким к физиологической потребности) содержанием кальция и вит D;▪ это полноценные лекарственные препараты – с медицинскими показаниями, противопоказаниями и побочными эффектами, поэтому недопустимо их самовольное применение в лечебных целях без консультации с лечащим врачом, профессионального |
|--|

учёта индивидуальных особенностей пациента;

- **основными противопоказаниями** к приёму этой группы лекарственных препаратов являются: гиперкальциемия и гиперкальциурия любого генеза, гипервитаминоз D, декальцинирующие опухоли, снижение костной плотности вследствие иммобилизации (применяют с осторожностью), повышенная чувствительность к конкретному препарату или его компонентам, тяжёлая почечная недостаточность, нефролитиаз, активные формы туберкулёза, саркоидоз;

- **побочными эффектами** приёма лекарственных препаратов на основе кальция и вит D являются: запоры, диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе, аллергические реакции, гиперкальциемия и гиперкальциурия; при длительном избыточном применении может развиваться кальциноз сосудов и тканей; гиперкальциемия, развивающаяся на фоне передозировки в период беременности, может вызывать дефекты умственного и физического развития ребёнка; индивидуальный подбор врачом режима дозирования и его неукоснительное выполнение пациентом, следование правилам применения препаратов кальция и вит D, позволяют минимизировать вероятность манифестации побочных эффектов;

- **дозирование, режим, длительность** приёма определяют индивидуально, исходя из инструкции, возрастной потребности, степени влияния факторов риска, комплаентности пациента, цели применения (лечебная, профилактическая); при назначении соответствующего препарата следует учитывать все возможные источники и пути поступления кальция и вит D в организм (пища, прием других витаминно-минеральных комплексов) во избежание последующей передозировки;

- **применение препаратов кальция и вит D женщиной в период лактации** должно согласовываться с педиатром для учёта суммарной дозы, поступающей ребёнку, поскольку компоненты витаминно-минерального комплекса выделяются с молоком матери; режим дозирования подбирается врачом индивидуально;

- **средства на основе карбоната кальция принимают во время или после еды**, когда максимальная кислотность желудочного сока обеспечивает его лучшее всасывание, снижает риск ряда побочных эффектов;

- **влияние пищи на биодоступность кальция и вит D:** применение препаратов кальция и вит D осуществляется на фоне обогащения рациона пациента продуктами, богатыми этими веществами, вместе с тем, следует избегать употребления препарата в одном приёме пищи с молочными продуктами, их разобщение способствует повышению биодоступности кальция; рекомендуется также разобщать приём препарата и употребление в пищу продуктов, богатых оксалатами и фитином (щавель, шпинат, крупы, бобовые и др.), поскольку оксалаты и фитин способны снижать всасываемость кальция;

- **принимаемый препарат кальция рекомендуется запивать значительным количеством питьевой воды**, что способствует его лучшему растворению, всасыванию, снижает частоту некоторых побочных эффектов (запоры и др.); не рекомендуется запивать препарат минеральной водой, чаем, соком и др. во избежание образования труднорастворимых соединений;

- **лекарственное взаимодействие:** при необходимости параллельного с препаратами кальция приёма иных лекарственных средств необходимо учитывать их взаимодействие, по возможности избегать одновременного их приёма, поскольку кальций способен образовывать неактивные или токсичные соли со многими веществами, искажать их действие, потенцировать вероятность побочных эффектов; особую осторожность следует

соблюдать при обоснованной необходимости одновременного назначения препаратов кальция и вит D с сердечными гликозидами, антибиотиками тетрациклинового ряда, тиазидными диуретиками, препаратами железа; сочетание с фенитоином, барбитуратами, препаратами холестирамина, слабительными препаратами может снизить ожидаемый эффект от стандартных доз кальция и вит D;

- **суточную дозу кальция разделяют на несколько приёмов**, что повышает биодоступность препарата и минимизирует риск побочных эффектов;

- **обязателен приём одной из доз лекарственного средства в вечернее время суток**, поскольку он обеспечивает более эффективное подавление костной резорбции, активность которой максимальна в ночное время (циркадность секреции ПТГ);

- **при ряде заболеваний печени и почек** применение витаминно-минеральных комплексов, содержащих нативный вит D, может быть неэффективно вследствие неспособности повреждённых органов участвовать в его метаболизме; в подобных ситуациях предпочтение отдаётся лекарственным препаратам на основе активных метаболитов вит D, не требующим активации в организме;

- необходимость длительного (месяцы-годы) приёма препаратов кальция и вит D в лечении остеопороза, может снижать комплаентность, особенно у детей, что диктует необходимость подбора удобных схем дозирования, лекарственной формы с хорошей органолептикой, способной к растворению, измельчению, рассасыванию, приемлемой стоимости курсового лечения;

- **регулярный клинико-лабораторно-инструментальный контроль** безопасности и эффективности лечения необходим, учитывая длительность приема препаратов, как и осведомлённость пациента о симптомах передозировки и побочных эффектах, порядке действий при их возникновении;

- **применение на фоне ряда заболеваний** (диабет, целиакия, фенилкетонурия, дисахаридазная недостаточность и др.) требует выбора конкретного средства (интолерантность вспомогательных веществ);

- **применение при остеопорозе, развившемся в результате длительной иммобилизации:** требует осторожности и тщательного клинико-лабораторно-инструментального контроля (в частности, контроль уровня кальция и фосфора в крови и моче) до начала и в процессе лечения, в связи с риском развития гиперкальциемии;

- **применение пищевых добавок у детей**, также как и самостоятельно изготовленных населением смесей и составов (на основе костной муки, раковин моллюсков, скорлупы яиц), позиционируемых в качестве природных и доступных источников кальция, должно быть ограничено (нередко отсутствует доказательная база их эффективности и безопасности; в инструкции по медицинскому применению (при её наличии) подобных веществ, как правило, не содержится информации о точном составе (включая содержание кальция, форму его соли, биодоступность), также как и информации о возможности применения у детей с определённого возраста; потенциальное содержание токсичных примесей (накопленные при жизнедеятельности исходных организмов-субстратов) или инфекционных агентов (скорлупа яиц), могут обладать раздражающим действием, индуцировать гиперчувствительность (лимонный сок)).

Проблемой является назначение кальция в раннем возрасте из-за недостатка зарегистрированных для этой категории препаратов с высоким элементарным его содержанием либо приемлемой биодоступностью.

Применяемые глюконат, глицерофосфат кальция нежелательны в связи с низким содержанием элементарного кальция, местным раздражающим действием, отсутствием пероральных форм с хорошей органолептикой. Вместе с тем, наличие инъекционной формы хлорида и глюконата кальция определяет их средством первого выбора при острой гипокальциемии.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлен широкий спектр лекарственных препаратов на основе кальция и витамина D, но в значимых дозах кальций и вит D содержатся лишь в некоторых из них (табл. 15).

Таблица 15. – Лекарственные препараты на основе кальция и вит D (по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь, <https://www.rceth.by/Refbank>)

Торговое название	Форма выпуска и состав	Режим дозирования
Кальций-Д ₃ -МИК	Желатиновые капсулы (60 капсул в упаковке). В 1 капсуле: кальция (в форме карбоната) – 166,7 мг, холекальциферола – 66,7 МЕ.	С 6 до 12 лет – по 1-2 капсулы 2 раза в день. Старше 12 лет – по 2-3 капсулы 2 раза в сутки, утром и вечером, преимущественно во время еды.
Кальций-Д ₃ -МИК форте	Желатиновые капсулы (60 капсул в упаковке). В 1 капсуле: кальция (в форме карбоната) – 166,7 мг, холекальциферола – 133,4 МЕ.	До 12 лет – устанавливается индивидуально врачом. Старше 12 лет – по 2-3 капсулы 2 раза в сутки, утром и вечером, преимущественно во время еды.
Кальций Д ₃ Фармлэнд	Таблетки жевательные (30 таблеток во флаконе). В 1 таблетке: 500 мг кальция (в виде кальция карбоната), 200 МЕ (5 мкг) холекальциферола.	С 3 лет – по 1 таблетке 1-2 раза в сутки, независимо от приема пищи (таблетку можно разжевывать или рассасывать).
Кальций-Д ₃ Никомед	Таблетки жевательные 500 мг/200 МЕ со вкусом апельсина (20, 50 или 100 таблеток во флаконе). Таблетки жевательные 500 мг/200 МЕ со вкусом мяты (30 или 100 таблеток во флаконе). В 1 таблетке: кальций 500 мг (в виде кальция карбоната 1250 мг); холекальциферол 5,0 мкг (200 МЕ).	С 3 лет – по 1 таблетке 1-2 раза в сутки, независимо от приема пищи (таблетку можно разжевывать или рассасывать).
Кальцемин	Таблетки, покрытые оболочкой (30, 60, 120 таблеток во флаконе). В 1 таблетке: кальций (кальция цитрат и кальция карбонат) 250 мг, витамин D ₃ 50	С 6 до 12 лет – по 1 таблетке 1 раз в день во время еды. Старше 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в день во время еды.

Торговое название	Форма выпуска и состав	Режим дозирования
	МЕ, цинк (цинка оксид) 2 мг, медь (меди оксид) 0,5 мг, марганец (марганца сульфат) 0,5 мг, бор (борат натрия) 50 мкг.	
Кальцецин Адванс	Таблетки, покрытые оболочкой (30, 60, 120 таблеток во флаконе). В 1 таблетке: кальций (кальция цитрат и кальция карбонат) 500 мг, витамин D ₃ 200 МЕ, магний (магния оксид) 40 мг, цинк (цинка оксид) 7,5 мг, медь (меди оксид) 1 мг, марганец (марганца сульфат) 1,8 мг, бор (борат натрия) 250 мкг.	Старше 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в день во время еды.
Кальцецин Сильвер	Таблетки, покрытые оболочкой (30, 60, 120 таблеток во флаконе). В 1 таблетке: кальций (кальция цитрат и кальция карбонат) 500 мг, витамин D ₃ 400 МЕ, магний (магния оксид) 40 мг, цинк (цинка оксид) 7,5 мг, медь (меди оксид) 1 мг, марганец (марганца сульфат) 1,8 мг, бор (борат натрия) 250 мкг.	Старше 12 лет – по 1 таблетке 1-2 раза в день во время еды.
Остеогенон	Таблетки, покрытые оболочкой (по 10 таблеток в блистере – 4 блистера в упаковке). В 1 таблетке: оссеин-гидроксиапатитное соединение 830 мг (оссеин – около 291 мг (неколлагеновые белки/пептиды – 75 мг, коллагеновые белки – 216 мг), кальция гидроксифосфат – около 444 мг (кальций – 178 мг, фосфор – 82 мг), неактивная оссеин-гидроксиапатитная фракция – около 95 мг).	Старше 6 лет – по 1-2 таблетки в день, что соответствует 178-356 мг элементарного кальция/день и 82-164 мг элементарного фосфора/день.

Лекарственные средства на основе вит D. Назначаются как для медицинской профилактики, так и для лечения выявленного дефицита вит D. В течение длительного времени отечественными педиатрами применялись принципы назначения и дозирования вит D, изложенные в Методических рекомендациях Министерства здравоохранения СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» (1990) и ряде других документов, что в настоящее время является категорически недопустимым (!). Главным отличием современных подходов, изложенных в международных согласительных документах, является запрет (!) назначения лечебных доз вит D без предварительного лабораторного подтверждения его дефицита – основываясь лишь на клинических данных (какими бы тяжёлыми при этом не

были симптомы, например, нутритивного рахита, ассоциированного с дефицитом вит D).

Для лечения дефицита вит D у детей применяют широкий спектр лекарственных препаратов на основе вит D (табл. 16).

Таблица 16. – Лекарственные препараты на основе нативных форм (эргокальциферол/холекальциферол) вит D (по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь, <https://www.rceth.by/Refbank>)

Торговое название/МНН	Применение	Форма выпуска и состав (10 мкг вит D эквивалентны 400 МЕ)
Детриол (<i>Colecalciferol</i>)	С рождения	Раствор для внутреннего применения масляный 0,425 мг/мл, во флаконе 5мл. В 1 мл около 34 капель, что соответствует 0,425мг/17 000 МЕ холекальциферола (в 1 капле около 500 МЕ витамина D ₃).
Д ₃ -ВИТ (<i>Colecalciferol</i>)	С рождения	Капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл, во флаконе 10мл, 15мл, 20мл. В 1 мл около 30 капель (в 1 капле около 500 МЕ витамина D ₃).
АкваВит D ₃ (<i>Colecalciferol</i>)	С рождения	Капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл, во флаконе 10мл. В 1 капле около 500 МЕ витамина D ₃ .
Аквадетрим (<i>Colecalciferol</i>)	С рождения	Капли для приема внутрь, раствор 15 000 МЕ/мл, во флаконе 10мл. В 1 мл около 30 капель (в 1 капле около 500 МЕ витамина D ₃).
Д-ВИТ ЛАМИРА 400 (БАД) (<i>Colecalciferol</i>)	С 3 лет	Раствор для приема внутрь масляный 10 мл. В 1 мл (40 капель) содержит 16 000 МЕ витамина D ₃ (в 1 капле 400 МЕ).
Эргокальциферол (<i>Ergocalciferol</i>)	С рождения	Раствор масляный для внутреннего применения 1,25мг/мл, во флаконе 10 мл (в комплекте с пипеткой в упаковке). 1 мл содержит 1,25 мг/50 000 МЕ эргокальциферола (в 1 капле из глазной пипетки около 1 670 МЕ витамина D ₂).
Д ₃ -КАПС УЛЬТРА (<i>Colecalciferol</i>)	С 6 лет	Капсулы жевательные со вкусом апельсина 500 МЕ в контурной ячейковой упаковке №10х3. Капсулы жевательные со вкусом банана 500 МЕ в контурной ячейковой упаковке №10х3. Капсула содержит масляный раствор холекальциферола.
Д ₃ -КАПС (<i>Colecalciferol</i>)	С 12 лет	Капсулы 2 000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №15х2. Капсулы 5 000 МЕ в контурной ячейковой упаковке №10х3.

Торговое название/МНН	Применение	Форма выпуска и состав (10 мкг вит D эквивалентны 400 МЕ)
		Капсула содержит масляный раствор холекальциферола.
Д-Вит Ламира (<i>Colecalciferol</i>)	С 12 лет	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 000 МЕ в блистерах в упаковке №15x1, №15x2, №30x1, №30x2.

Лекарственные средства на основе нативных форм по своей химической структуре повторяют природные соединения вит D (холекальциферол и эргокальциферол), синтезируемые в коже человека и всасывающиеся в кишечнике из пищи животного или растительного происхождения. Это подразумевает необходимость их последующего (после приёма пациентом) метаболизма в соответствующих органах (печень, почки). На белорусском фармацевтическом рынке эти лекарственные средства доступны в виде масляного, водного растворов, таблетированных форм холекальциферола и эргокальциферола, включая лекарственные средства отечественного производства. Спиртовые растворы вит D не выпускаются и не рекомендованы к применению в связи с высоким риском испарения спиртовой основы и развития интоксикации вит D. Каждое из представленных лекарственных средств обладает своими преимуществами и применяется в лечебных/профилактических целях в педиатрической практике. Существенным затруднением для применения многих лекарственных средств, включая таковые на основе вит D, является недостаток (отсутствие) информации со стороны производителя о возможности их безопасного применения у особых групп пациентов – например, при целиакии, сахарном диабете, фенилкетонурии, пищевой аллергии.

Одной из возникающих перед практическим специалистом задач является подбор пациенту конкретной дозы и длительности применения лекарственных средств на основе вит D. В ее решении важно понимать, что на подбор лечебной (как и профилактической) дозы вит D пациенту оказывает влияние целый ряд факторов, выявление и учёт которых строго обязательны. Данное обстоятельство сглаживает противоречия, которые возникают у специалиста в связи с некоторыми различиями в рекомендуемых дозах, приводимых в многочисленных руководствах и согласительных документах по проблеме. Важно понимать, что данные различия, как правило, не столь существенны, а в рамках предлагаемого специалисту диапазона доз для конкретной возрастной группы ему всё равно предстоит провести индивидуальный подбор и коррекцию с учётом особенностей конкретного пациента. Так, в соответствии с рядом руководств по проблеме дефицита вит D, в общей популяции в случае верификации дефицита вит D, установленного лабораторно, подбор дозы вит D

должен быть основан на исходной концентрации 25(OH)D с учётом возраста пациента и его массы тела. В группах риска по развитию дефицита вит D в случае его выявления, подтверждённого лабораторно, подбор и назначение вит D в лечебной дозе должны основываться на исходной установленной сывороточной концентрации 25(OH)D, возрасте и массе тела пациента с учётом характера основного заболевания и проводимого пациенту по поводу него лечения.

Согласно «Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency» как в целях диагностики витамин D-дефицитных состояний, так и для решения вопроса о начале, длительности, дозировании, контроле безопасности и эффективности лечения препаратами на основе вит D является обязательность лабораторного уточнения статуса обеспеченности организма вит D. При выявлении дефицита вит D (25(OH)D менее 20 нг/мл) рекомендован приём следующих лечебных доз лекарственных препаратов на основе вит D (при избыточной массе тела/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

- дети в возрасте до 1 месяца – 1 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1-12 месяцев – 1 000-3 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1-18 лет – 3 000-5 000 МЕ/сут.

Общая нагрузочная доза 300 000 МЕ и выше не рекомендована к назначению даже в случае лечения тяжёлого дефицита вит D. Длительность лечения составляет 1-3 месяца и зависит от степени тяжести дефицита вит D. После достижения пациентом лабораторно подтверждённых целевых концентраций обеспеченности вит D (30-50 нг/мл, оптимальный статус обеспеченности) назначается поддерживающая доза лекарственного препарата. Целесообразно повторно определить концентрацию 25(OH)D спустя 3-4 месяца после её нормализации, а затем контролировать 1 раз в 6 месяцев (особенно – при наличии у ребёнка описанных ранее факторов риска, например, ожирения). В процессе лечения осуществляют мониторинг сывороточных концентраций кальция, фосфора, активности ОЩФ, количественное определение кальциурии (расчёт кальций-креатининового коэффициента).

Активные метаболиты и аналоги вит D. Наряду с используемыми лекарственными препаратами на основе нативных форм вит D, созданы средства на основе веществ, дублирующих его активные метаболиты или являющихся аналогами вит D, которые также нашли применение в педиатрической практике. Их активность, скорость наступления, величина и спектр эффектов, как и длительность действия, существенно различаются в сравнении с нативными соединениями вит D.

Примерами лекарственных препаратов на основе активных метаболитов и аналогов вит D могут служить таковые на основе кальцитриола, альфакальцидола, парикальцитола. Однако международными руководствами они не рекомендованы для лечения/профилактики дефицита вит D и нутритивного рахита и применяются в клинической практике по другим медицинским показаниям. Например, альфакальцидол наиболее часто применяется для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушением ренального метаболизма вит D и снижением активности гидроксилазы – при почечной недостаточности и хронической болезни почек, нефротическом синдроме, гипофосфатемическом рахите и других тубулопатиях, как и при гипопаратиреозе, остеопорозе у детей и взрослых. Кальцитриол может применяться по схожим медицинским показаниям. Парикальцитол – новый аналог вит D, применяемый для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза вследствие хронической болезни почек.

Важно подчеркнуть, что применение аналогов и активных метаболитов вит D не влияет на концентрацию 25(OH)D в крови и не является альтернативой применению нативных соединений вит D. Применение аналогов вит D не исключает необходимости сопутствующего назначения нативных форм вит D.

Бисфосфонаты. В течение более трех десятилетий широко используются при лечении остеопороза у взрослых, но их применение у детей является противоречивой проблемой из-за отсутствия долгосрочных данных об эффективности и безопасности. Тем не менее, возрастающее их применение у детей со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами остеопороза подтверждает, что польза выше риска побочных эффектов, а безопасность у детей сопоставима с таковой у взрослых. В последнее время все большее число исследователей сообщают об использовании бисфосфонатов при лечении различных состояниях у детей, в том числе в качестве метода лечения первичного и вторичного остеопороза. Важный довод в пользу применения бисфосфонатов у детей – отсутствие эффективной альтернативы в лечении остеопороза. Бисфосфонаты в настоящее время являются единственным рекомендованным стандартом лечения как первичного, так и вторичного остеопороза у детей во многих странах мира.

Бисфосфонаты – это синтетические аналоги неорганического пирофосфата, который является природным регулятором процессов костной минерализации. Небольшие отличия бисфосфонатов от пирофосфата в химической формуле делают их устойчивыми к действию сывороточных пирофосфатаз и позволяют производить замены боковых цепей, что дает возможность синтезировать новые препараты с различными биологическими

эффектами. Это свойство делает бисфосфонаты одними из самых перспективных лекарственных препаратов для лечения остеопороза.

Благодаря своему химическому строению бисфосфонаты, подобно пирофосфату, способны связывать ионы кальция и селективно поступать в места наиболее активного костного ремоделирования, подавляя процессы резорбции костной ткани, опосредованные остеокластами. Избирательное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита, что определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. Проникая в костную ткань, бисфосфонаты накапливаются под активно резорбирующими остеокластами, создавая высокие концентрации в лакунах резорбции. Там они захватываются остеокластами и препятствуют формированию цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани, разрушают их лизосомальные ферменты, запускают апоптоз. Таким образом бисфосфонаты обладают прямым ингибирующим действием на остеокласты. Поскольку резорбция кости и появление новой костной ткани взаимосвязаны, образование кости тоже снижается, но в меньшей степени, чем резорбция, что приводит к прогрессивному увеличению костной массы. Кроме антирезорбтивного действия бисфосфонаты обладают и анаболическими эффектами на костную ткань. Это проявляется в способности бисфосфонатов блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулировать образование новой кости. Бисфосфонатная терапия способствует формированию нормальной костной ткани, в матрикс которой встраиваются бисфосфонаты, оставаясь фармакологически неактивными. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе.

В настоящее время выделяют 3 поколения бисфосфонатов:

- 1-е поколение: этидронат, клодронат, тилудронат;
- 2-е поколение: памидронат, аледронат;
- 3-е поколение: ибандронат, ризедронат, золедронат, неридронат.

У детей наиболее часто используются бисфосфонаты второго и третьего поколения. Памидронат, неридронат и золедронат применяются у детей для внутривенного введения, а алендронат и ризедронат – для приема внутрь. Некоторые из них вводятся внутривенно (памидронат, неридронат и золедронат), другие (алендронат и ризедронат) – для приема внутрь. Наиболее часто назначаемыми бисфосфонатами у детей являются памидронат и золедронат.

Пероральные бисфосфонаты широко используются при лечении остеопороза у взрослых. Некоторые исследования показали, что бисфосфонаты для перорального применения увеличивают МПК и снижают риск переломов у

пациентов с НО. Применение пероральных бисфосфонатов может быть нецелесообразным у детей с ДЦП, так как у этой категории пациентов нередко наблюдаются затруднения с вертикализацией, жеванием и глотанием пищи, псевдобульбарные и бульбарные нарушения, ГЭРБ, а пероральные бисфосфонаты, оказывая раздражающее действие на пищевод, могут привести к усилению имеющейся симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта.

У детей при остеопорозе предпочтительным является внутривенное введение бисфосфонатов. Пероральные бисфосфонаты используются только для пациентов с легкими формами остеопороза без переломов позвонков или когда внутривенное введение по какой-либо причине противопоказано, а также во время поддерживающей фазы лечения.

Особые указания при применении бисфосфонатов у детей приведены в табл. 17. Соблюдение представленных рекомендаций позволяет увеличить эффективность лечения бисфосфонатами и минимизировать риски развития нежелательных реакций на фоне проводимого лечения.

Таблица 17. – Особенности применения бисфосфонатов у детей

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Применение бисфосфонатов у детей осуществляется при подтверждённом диагнозе, отсутствии эффекта от немедикаментозного лечения, проводится в условиях специализированного медицинского центра под контролем компетентного врача-специалиста.▪ Применение бисфосфонатов у детей требует получения письменного добровольного предварительного информированного согласия законных представителей ребёнка, а также одобрения со стороны локальных/национальных этических комитетов.▪ Оценка и коррекция стоматологического статуса.
До начала лечения бисфосфонатами:<ul style="list-style-type: none">- необходимо комплексное стоматологическое обследование для оценки стоматологического статуса ребенка;- при наличии медицинских показаний проводится санация полости рта, купируются инфекционно-воспалительные процессы полости рта, проводятся ортодонтические и дентальные хирургические вмешательства;- лечение бисфосфонатами начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства.Проводится всем пациентам при применении бисфосфонатов – регулярно:<ul style="list-style-type: none">- профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития кариеса и инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта (обучить пациента правильной технике чистки зубов; наладить соответствующий гигиенический уход за зубами, подобрать соответствующие возрасту зубную щетку, пасту, нить и др.);- динамическое наблюдение за состоянием полости рта и зубов у врача-стоматолога с целью контроля и/или раннего выявления побочных эффектов от лечения бисфосфонатами;- особо тщательного наблюдения требуют пациенты с сопутствующими факторами риска (злокачественные новообразования, химиотерапия, лучевая терапия, прием ГКС, курение, плохое соблюдение правил гигиены полости рта). |
|--|

- **Планирование травматолого-ортопедического хирургического лечения:**
 - все необходимые пациенту ортопедические вмешательства на костных структурах должны быть проведены до начала лечения бисфосфонатами;
 - начинать лечение бисфосфонатами следует не ранее 4-6 месяцев после травматолого-ортопедического вмешательства (после достижения полного заживления в зоне оперативного вмешательства).
- **Оценка обеспеченности вит Д и кальцием:**
 - проводится до начала и в процессе лечения бисфосфонатами;
 - при наличии дефицита кальция и вит Д осуществляется их медикаментозная коррекция до начала лечения бисфосфонатами для минимизации риска развития гипокальциемии.
- **Состояние функции почек:**
 - до начала лечения провести оценку функционального состояния почек, с целью выявления пациентов с острой и хронической формой патологии;
 - контроль уровня креатинина должен проводиться перед введением каждой очередной дозы препарата, промежуточный мониторинг клиренса креатинина рекомендуется для пациентов, имеющих факторы риска развития нарушений функции почек (принимаящие нефротоксические препараты, диуретики и др.);
 - клиренс креатинина < 35 мл/мин. является противопоказанием для применения бисфосфонатов;
 - при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин.) коррекция дозы препарата не требуется;
 - инфузию препарата проводят при условии адекватной гидратации пациента (особенно при сопутствующем применении диуретиков), с адекватно установленной стабильной скоростью инфузии и дозой препарата.
- **Беременность:**
 - до начала, а также в процессе лечения девушкам фертильного возраста, ведущим половую жизнь, перед каждым введением бисфосфонатов показана постановка теста на беременность;
 - в случае наступления беременности на фоне проведения лечения бисфосфонатами необходимо незамедлительно прервать лечение;
 - ребенок, рождённый от матери, получавшей бисфосфонаты во время беременности, подлежит тщательному динамическому наблюдению.
- **Состояние желудочно-кишечного тракта** в случае использования в лечении пероральных форм бисфосфонатов требует учета ряда аспектов:
 - начинать лечение при интактном состоянии верхних отделов ЖКТ;
 - лечение пероральными формами бисфосфонатов противопоказано в случае наличия дисфагии, ГЭРБ, гастрита, дуоденита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в активной фазе или в недавнем анамнезе (в течении предшествующего года); желудочно-кишечного кровотечения и хирургического вмешательства на верхних отделах ЖКТ;
 - в процессе лечения показано проведение регулярной ФЭГДС с целью динамической оценки состояния ЖКТ и/или раннего выявления побочных реакций лечения;
 - при возникновении на фоне лечения бисфосфонатами дисфагии, боли при глотании, ретростеральной боли, а также появлении и/или усилении изжоги необходимо незамедлительно прервать лечение и провести внеочередную диагностическую ФЭГДС;
 - крайне важно обеспечить пациента или его представителей полной информацией по правилам приема препаратов и удостовериться в понимании пациентом всех рекомендаций;

- **Правила приема пероральных форм бисфосфонатов:**
 - прием препарата осуществляется утром натощак, в интервале между пробуждением и завтраком, приемом напитков и других лекарств;
 - таблетку запивают целым стаканом простой (важно) воды (не менее 200 мл);
 - нельзя запивать препарат минеральной водой, кофе или чаем, соком, во избежание снижения абсорбции препарата в кишечнике и образования его труднорастворимых солей;
 - не разжевывать таблетку и не позволять ей растворяться во рту;
 - после приема таблетки оставаться в вертикальном положении (сидя, стоя или в движении) в течении, как минимум, 30 минут, а также не принимать горизонтальное положение до первого приема пищи;
 - не принимать бисфосфонаты перед сном или до утреннего подъема с кровати;
 - после приема препарата выдержать не менее 30 минут до приема пищи, т.к. она снижает биодоступность бисфосфонатов;
 - продукты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в том числе – молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание бисфосфонатов, поэтому их следует употреблять не ранее чем через 60 минут после перорального приема бисфосфонатов.
- **Лекарственное взаимодействие:**
 - пищевые добавки с кальцием, антациды, пероральные лекарственные препараты, содержащие поливалентные катионы (алюминий, магний, железо) могут нарушать всасывание бисфосфонатов, поэтому в случае необходимости их следует принимать не ранее 60 мин после приема бисфосфонатов;
 - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и бисфосфонаты могут вызывать раздражение слизистой оболочки ЖКТ при приеме внутрь, поэтому следует проявлять осторожность при совместном их назначении.

Одна из нерешенных проблем – стандартизация медицинских показаний, режима дозирования, длительности применения для разработки стратегии использования бисфосфонатов в педиатрии. Это представляется сложной задачей по ряду причин. К примеру, при различной этиологии остеопороза дозирование может различаться (например, несовершенный остеогенез сопровождается повышением костного метаболизма, а высокодозная стероидная терапия его, напротив, угнетает). Кроме того, поскольку костный метаболизм ребёнка активнее, чем у взрослого, трудно экстраполировать схемы лечения бисфосфонатами у взрослых на детскую популяцию.

Детям бисфосфонаты назначаются в режиме «off label». Наибольший опыт применения бисфосфонатов у детей в мировой практике – при НО. К сожалению, крупномасштабные, рандомизированные, плацебо-контролируемые долгосрочные исследования применения бисфосфонатов в детской практике чрезвычайно сложно организовать и провести, ввиду строгих требований, невозможности оставления пациента без лечения, поэтому клиницистам необходимо принимать решения на основе имеющихся данных.

Бисфосфонаты показаны у детей при среднетяжёлых и тяжёлых формах остеопороза. К настоящему времени у детей не определены унифицированные

критерии тяжести остеопороза, как и критерии эффективности его лечения. В качестве возможных критериев предложены: наличие и выраженность болевого синдрома; количество, частота и локализация переломов; наличие и выраженность костных деформаций; степень снижения костной массы и плотности; выраженность нарушений костного метаболизма; степень нарушения качества жизни и др. Спорным остаётся также применение бисфосфонатов при нетяжёлых формах остеопороза с редкими переломами (например, лёгкие формы НО), при спонтанно излечивающихся формах первичного остеопороза у детей (большинство случаев ювенильного идиопатического остеопороза). В подобных случаях вопрос об их назначении решается индивидуально. Обоснованность профилактического применения бисфосфонатов у детей с высоким риском остеопороза и ассоциированных с ним переломов также дискуссионна. Примерами таких ситуаций служит низкая костная масса на фоне тяжёлого заболевания или его лечения (например, длительной стероидной терапии) в отсутствие переломов, либо возникновение переломов при нормальной костной плотности (может отмечаться при ряде заболеваний, например, при лейкемии, при некоторых мутациях при НО). При манифестации переломов в динамике, на фоне снижения костной плотности, решают вопрос о назначении бисфосфонатов.

В таких обстоятельствах особую важность приобретают рекомендации, изложенные в немногочисленных международных согласительных документах. Рекомендации по применению бисфосфонатов у детей согласно Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents представлены в табл. 18.

Таблица 18. – Рекомендации по применению бисфосфонатов у детей

Нозология	Рекомендации
НО	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Следует рассмотреть возможность внутривенного введения бисфосфонатов детям с тяжелым НО (например, НО, тип III), детям с компрессионными переломами позвонков или детям, у которых зарегистрировано два или более перелома длинных костей в год. ▪ Пероральные бисфосфонаты следует рассматривать только у пациентов с НО легкой и средней степени тяжести при отсутствии компрессионных переломов позвонков. ▪ Не рекомендовано детям с тяжелой формой НО прекращать лечение после улучшения МПК; скорее, они должны продолжать принимать более низкую дозу бисфосфоната в течение длительного времени, чтобы сохранить прочность костей во время роста. ▪ Годовая доза бисфосфоната для внутривенного введения может быть уменьшена вдвое, если скорректированный по росту Z-критерий МПК попадет в диапазон от -2 до 0. Дозу можно дополнительно снизить, как только Z-критерий МПК станет >0, и продолжить лечение этой более низкой дозой до прекращения роста.

НО	<ul style="list-style-type: none"> ▪ У детей с менее тяжелой формой НО можно прекратить лечение бисфосфонатами в детстве без ухудшения клинического статуса или МПК. ▪ Как только ребенок с НО перестает расти, рекомендуется приостановить лечение бисфосфонатами и наблюдать за ребенком.
Идиопатический ювенильный остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Рекомендовано рассмотреть возможность использования бисфосфонатов при тяжелых формах идиопатического ювенильного остеопороза (о чем свидетельствуют два или более низкотравматических перелома длинных костей или переломы позвонков, что соответствует диагнозу остеопороза в педиатрии).
Вторичный остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Детям с переломом/переломами позвоночника и/или низкой МПК и двумя или более переломами длинных костей следует рассмотреть вопрос о внутривенной терапии бисфосфонатами. ▪ Надлежащее лечение вторичного остеопороза также включает адекватное лечение основного состояния, а также рассмотрение возможности уменьшения или прекращения приема остеотоксических препаратов, где это возможно. ▪ Бисфосфонаты следует использовать только после того, как уделите внимание статусу витамина D; потреблению кальция; физиотерапии для максимальной мобильности; и лечению гонадными гормонами отсутствующего, отсроченного или задержанного полового созревания или позднего гипогонадизма. ▪ Профилактическое лечение бисфосфонатами (т.е. лечение низкой МПК при отсутствии перелома) не рекомендуется.

Режим дозирования и способ применения наиболее часто используемых в педиатрии бисфосфонатов согласно рекомендациям «Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children» представлены в табл. 19.

Таблица 19. – Дозирование наиболее часто используемых в педиатрии бисфосфонатов

Препарат	Режим дозирования	Способ применения
Памидронат	<1 года: 0,5 мг/кг каждые 2 мес	Внутривенно (развести в 100-250 мл физиологического раствора), в течение 3-4 часов
	1-2 года: 0,25-0,5 мг/кг/сут 3 дня каждые 3 мес	
	2-3 года: 0,375-0,75 мг/кг/сут 3 дня каждые 3 мес	
	> 3-х лет: 0,5-1 мг/кг/сут 3 дня каждые 4 мес	
	Максимальная доза: 60 мг (разовая доза) и 11,5 мг/кг/год	
Неридронат	1-2 мг/кг/сут каждые 3-4 мес	Внутривенно (развести в 200-250 мл физиологического раствора), в течение 3 часов
Золедронат	0,0125-0,05 мг/кг каждые 6-12 мес (максимальная доза – 4 мг)	Внутривенно (развести в 50 мл физиологического раствора), в течение 30-45 минут
Алендронат	1-2 мг/кг/неделю	Перорально

Препарат	Режим дозирования	Способ применения
	<40 кг: 5 мг/сут или 35 мг/неделю	
	>40 кг: 10 мг/сут или 70 мг/неделю	
	Максимальная доза: 70 мг/неделю	
Ризендронат	15 мг/неделю (<40 кг)	Перорально
	30 мг/неделю (> 40 кг)	
	Максимальная доза: 30 мг/неделю	

Применение бисфосфонатов может сопровождаться манифестацией ряда побочных эффектов. Неукоснительное соблюдение содержащихся в инструкции по медицинскому применению указаний позволяет минимизировать риск их возникновения. По времени возникновения побочные эффекты делят на:

- быстровозникающие (краткосрочные) – развиваются в течение часов-дней после начала применения бисфосфонатов;
- отдалённые (долгосрочные) – могут манифестировать на протяжении месяцев-лет в процессе или после окончания применения бисфосфонатов. Связаны с накоплением и длительным сохранением бисфосфонатов в костной ткани, последующим их высвобождением из скелета при костном ремоделировании.

Основные побочные эффекты бисфосфонатов указаны в табл. 20.

Таблица 20. – Побочные эффекты бисфосфонатов

Побочный эффект	Характеристика
Краткосрочные побочные эффекты	
Транзиторная гипокальциемия	<ul style="list-style-type: none"> - как правило, отмечается в первые 72 ч после первой инфузии первого цикла лечения; - возникает из-за ингибирования остеокластами резорбции кости; - факторами, способствующими этому состоянию, являются дефицит вит D, длительное применение ГКС и субклинический гипопаратиреоз; - редко повторяется при последующих введениях (при повторении – выражена слабее); - возможны клинические проявления, свойственные гипокальциемии (парестезии, дизартрия, судороги и др.); - гипокальциемия ниже 1,9 ммоль/л и/или сопровождающаяся клиническими проявлениями требует коррекции препаратами кальция для парентерального введения в соответствии с инструкциями по медицинскому применению и действующими

Побочный эффект	Характеристика
	<p>протоколами срочной медицинской помощи при гипокальциемических состояниях у детей.</p> <p>Профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - определение исходного статуса обеспеченности вит D и кальцием и при необходимости – его коррекция до начала лечения, мониторинг и поддержание оптимальной обеспеченности в процессе лечения бисфосфонатами; - до и после применения внутривенных бисфосфонатов определение уровня кальция в сыворотке крови; - при первой инфузии – назначение бисфосфонатов в половинной дозе.
Острофазовые реакции	<ul style="list-style-type: none"> - включают «гриппоподобные» симптомы (лихорадка, головная боль, тошнота, рвота, сыпь, тахикардия, боль в костях и суставах и др.); - могут сопровождаться незначительной лимфопенией; - чаще возникают в течение первых 3-х суток с момента первого введения бисфосфонатов и длительность реакции, как правило, не превышает 24 часа; - при последующих введениях возникают редко (если и возникают, выраженность их слабее); - предположительно связаны с активацией Т-клеток, высвобождением провоспалительных цитокинов; - для купирования острофазовых реакций назначают НПВС (парацетамол, ибупрофен) в стандартном педиатрическом режиме дозирования. <p>Профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - может рекомендоваться профилактическое назначение указанных НПВС в стандартных дозах на весь период первого цикла лечения (когда возникновение острофазовых реакций наиболее вероятно); - при первой инфузии рекомендовано назначение бисфосфонатов в половинной дозе.
Интермиттирующая изолированная гипербилирубинемия.	<ul style="list-style-type: none"> - отмечена у детей с НО после введения как золедроната, так и памидроната; - необходим мониторинг билирубина до и в процессе лечения; - клиническая значимость неясна.
Мышечно-скелетная боль	<ul style="list-style-type: none"> - возникновение костных, мышечных или суставных болей является одним из сравнительно частых эффектов, редко носит тяжёлый характер; - манифестируют, как правило, спустя сутки (иногда – несколько месяцев) после начала лечения;

Побочный эффект	Характеристика
	<ul style="list-style-type: none"> - купируются после прекращения введения бисфосфонатов, но могут возобновляться при повторном курсе лечения; - интенсивные боли могут потребовать отмены лечения.
Респираторные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> - описаны при первом парентеральном применении памидроната у детей раннего возраста с НО; - при манифестации – симптоматическое лечение. <p>Профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - для детей раннего возраста рекомендованы более низкие дозы бисфосфонатов; - при первой инфузии рекомендовано назначение бисфосфонатов в половинной дозе.
Нефротоксичность	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения функции почек (повышение уровня креатинина сыворотки крови и, редко – острое почечное повреждение); - у детей – очень редко; - факторы риска: исходные (до лечения бисфосфонатами) нарушения функции почек, сочетанное применение бисфосфонатов с потенциально нефротоксичными препаратами и диуретиками, внутривенная инфузия бисфосфонатов на фоне дегидратации любого генеза, превышение рекомендованной скорости инфузии и рекомендованной дозы бисфосфонатов; - бисфосфонаты противопоказаны к применению при клиренсе креатинина менее 30-35 мл/мин; - необходимо строго придерживаться рекомендованной длительности инфузии, запрещено болюсное введение; - при возникновении побочного эффекта – отмена бисфосфонатов, лечение в соответствии с действующими протоколами и стандартами, решение о возобновлении лечения бисфосфонатами принимается индивидуально, после нормализации уровней мочевины, креатинина.
Желудочно-кишечные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> - включают тошноту, рвоту, диспептические явления, абдоминальные боли, раздражение, изъязвление пищевода и желудка; - чаще встречаются при пероральном применении; - одновременное с бисфосфонатами применение ГКС и НПВП усиливает риск; - при возникновении – отмена бисфосфонатов, лечение в соответствии с действующими протоколами. <p>Профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - тщательный сбор анамнеза;

Побочный эффект	Характеристика
	<ul style="list-style-type: none"> - выполнение ФЭГДС верхних отделов ЖКТ перед пероральным назначением бисфосфонатов; - обучение пациента правилам приёма пероральных бисфосфонатов.
Офтальмологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> - отмечены единичные случаи переднего увеита, конъюнктивита при лечении алендронатом и памидронатом; - при возникновении – отмена бисфосфонатов, консультация окулиста, лечение – в соответствии с действующими клиническими протоколами.
Фибрилляция предсердий	<ul style="list-style-type: none"> - в настоящее время нет данных о случаях фибрилляции предсердий или иных нарушений ритма у детей при применении бисфосфонатов; - при возникновении – отмена бисфосфонатов, лечение – в соответствии с действующими клиническими протоколами скорой медицинской помощи у детей.
Анафилактические реакции	<ul style="list-style-type: none"> - риск возникновения невелик, выше – при парентеральном введении; - при возникновении – остановка инфузии с сохранением венозного доступа, оказание помощи в соответствии с действующими протоколами оказания неотложной помощи детям.
Отдалённые побочные эффекты	
Избыточная супрессия и неполная реактивация костной резорбции	<ul style="list-style-type: none"> - может наблюдаться спустя длительное время после окончания лечения; - может лежать в основе других отдалённых эффектов бисфосфонатов.
Тератогенность	<ul style="list-style-type: none"> - не установлено тератогенного влияния бисфосфонатов у человека при их применении перед или во время беременности; однако, применение бисфосфонатов противопоказано при беременности ввиду недостатка данных об их безопасности; - следует убедиться в отсутствии беременности при назначении бисфосфонатов – всем девушкам фертильного возраста, ведущим половую жизнь, перед каждым введением бисфосфонатов необходимо пройти тест на беременность; - необходимо информировать пациента и законных представителей о накоплении и последующем длительном высвобождении бисфосфонатов из костной ткани после окончания лечения, что может оказывать потенциальное тератогенное влияние;

Побочный эффект	Характеристика
	- следует избегать беременности в течение 12 месяцев после приема бисфосфонатов.
Метафизальные полосы («зебра»-линии)	- у детей, продолжающих расти, в процессе лечения бисфосфонатами образуются характерные рентгенпризнаки в виде метафизальных полос (поперечно расположенные линии повышенной плотности в метафизах, соответствующие количеству курсов лечения); - не представляют клинического значения.
Ятрогенный остеопетроз	- описан при значительном превышении рекомендуемой доз бисфосфонатов. Профилактика: - надлежащий мониторинг и рациональное использование бисфосфонатов с соблюдением доз и режимов введения
Замедление заживления в месте остеотомии	- бисфосфонаты способны замедлять заживление кости в местах остеотомии (при заживлении спонтанных переломов этого эффекта не отмечено); - следует соблюдать интервалы между применением бисфосфонатов и хирургическим ортопедическим лечением.
Рост	- задержка линейного роста выявлена у лабораторных животных при применении некоторых бисфосфонатов; - не отмечено негативного влияния бисфосфонатов на рост человека в рекомендованных дозах (в ряде исследований отмечено позитивное влияние бисфосфонатов на рост детей с НО).
Рак пищевода	- не описан у детей до настоящего времени; - редко встречается у взрослых, преимущественно – при применении пероральных бисфосфонатов. Профилактика: - соблюдение правил приёма пероральных бисфосфонатов.
Остеонекроз челюсти	- лечение бисфосфонатами может осложняться развитием бисфосфонат-индуцированного остеонекроза челюсти (у детей до настоящего времени – не отмечен); - чаще – нижней, чем верхней челюсти (2:1); - факторами риска развития остеонекроза челюсти являются: плохая гигиена полости рта, развитие в полости рта инфекционно-воспалительных процессов, травма челюсти, удаление зуба, другие хирургические вмешательства в полости рта в процессе лечения бисфосфонатами, применение парентеральных форм

Побочный эффект	Характеристика
	<p>бисфосфонатов, сопутствующая онкологическая патология, применение ГКС, химиотерапии, лучевой терапии, курение.</p> <p>Профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - устранение факторов риска.
<p>Повышенный риск переломов после прекращения лечения</p>	<ul style="list-style-type: none"> - риск локализованной хрупкости кости на границах между участками костной ткани, подвергшимися лечению бисфосфонатами, и участками новой костной ткани, образовавшейся после окончания лечения бисфосфонатами.
<p>Атипичный перелом бедра</p>	<ul style="list-style-type: none"> - у взрослых сообщается о связи длительного использования бисфосфонатов с атипичными переломами бедра (у детей – очень мало сообщений); - особенности перелома: возникает на фоне длительного лечения бисфосфонатами (обычно – более 5 лет), при незначительной травме или без неё, может иметь продром в виде неясных тупых ноющих болей в зоне проекции будущего перелома (в тазобедренном суставе или паховой области), локализуется в подвертельной области или диафизе бедренной кости, отличается замедлением периода консолидации; - необходимо заметить, что причинная связь возникновения патологических переломов с приемом бисфосфонатов у детей не была доказана, так как они патогномичны и для естественного течения остеопороза; - важно объяснить пациенту необходимость информирования врача о том, что его стали беспокоить боли в тазобедренных суставах, паху или в области бедра на фоне приема бисфосфонатов

Перспективные и экспериментальные методы лечения остеопороза

Деносумаб. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), что препятствует активации единственного рецептора RANK, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников, приводя к быстрому подавлению резорбции костной ткани, способствуя увеличению массы и прочности кортикального и трабекулярного слоев кости. Действие деносумаба на метаболизм костной ткани быстро обратимо после отмены препарата, что представляет собой ключевое отличие от бисфосфонатов.

Обратимость эффектов деносумаба является важным фактором при принятии клинических решений.

На сегодняшний день деносумаб обладает доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности при лечении взрослых с остеопорозом, костными метастазами и гигантоклеточными опухолями. Данные об использовании деносумаба у детей ограничены описанием отдельных клинических случаев и небольших исследований. Деносумаб применялся у детей с НО, гигантоклеточной опухолью, болезнью Педжета, мышечной дистрофией Дюшенна и фиброзной дисплазией. В ходе наблюдений было обнаружено, что он вызывает умеренное увеличение МПК и, в целом, хорошо переносился, однако в некоторых случаях сообщалось о тяжелых побочных эффектах, особенно – после прекращения лечения. В начале лечения деносумабом может развиваться гипокальциемия, поэтому до старта терапии важно компенсировать дефицит витамина D и обеспечить достаточное поступление кальция. После отмены деносумаба и прекращения его действия у некоторых детей регистрировалась рецидивирующая рикошетная гиперкальциемия (по литературным данным наблюдалась в период от 4 недель до 5 месяцев и более), что диктует необходимость мониторинга уровня сывороточного кальция после прекращения лечения деносумабом в течение как минимум 6 месяцев. Есть основания полагать, что назначения бисфосфонатов после длительного применения деносумаба позволяет нивелировать нежелательные эффекты отмены.

По мнению ряда исследователей в настоящее время применение деносумаба у детей должно быть ограничено клиническими испытаниями, а также для лечения пациентов со значительно ухудшенным качеством жизни.

Анаболические средства. В детском возрасте для некоторых форм остеопороза характерен низкий метаболизм костной ткани (например, остеопороз из-за нервно-мышечных нарушений и воздействия глюкокортикостероидов). Применение антирезорбтивных лекарственных препаратов в данных ситуациях вызывает дальнейшее снижение метаболизма костной ткани с потенциальными рисками, что привело к повышенному интересу к анаболической терапии, особенно у детей с потребностью в длительной терапии ГК и нарушением линейного роста.

▪ **Гормон роста**

Было показано, что гормон роста увеличивает костную массу у детей с ее дефицитом. Однако рекомбинантный гормон роста человека у детей с НО не показал явного преимущества в отношении снижения частоты переломов и улучшения костной массы по сравнению с лечением бисфосфонатами. Текущие данные не поддерживают изолированное использование гормона роста при остеопорозе у детей. Тем не менее, некоторые исследователи предложили

комбинированную терапию с бисфосфонатами для увеличения роста у детей с НО. Использование рекомбинантного человеческого гормона роста для лечения низкорослости при МДД является спорным. Немногочисленные данные показывают безопасность и эффективность рекомбинантного гормона роста человека в популяции пациентов с МДД. Однако ни в одном из опубликованных исследований не наблюдали за пациентами до их окончательного роста, чтобы достоверно установить, оказывает ли лечение рекомбинантным гормоном роста человека отрицательное влияние на функцию мышц или вызывает другие побочные эффекты. Существуют теоретические опасения, что быстрый рост или высокий рост могут ухудшить мышечную функцию при МДД. В настоящее время не рекомендуется рутинное использование рекомбинантного гормона роста человека для лечения низкорослости у пациентов с МДД.

▪ Тестостерон

Концентрация тестостерона в сыворотке крови у мальчиков в возрасте 12 лет положительно коррелирует с последующим увеличением МПК к 18 годам. Было показано, что лечение половыми стероидами пациентов с гипогонадизмом в зрелом возрасте приводит к увеличению МПК, но нормальные значения МПК у взрослых не достигаются. Следовательно, индукцию полового созревания с помощью тестостерона нельзя откладывать у мальчиков с задержкой полового созревания. Отсутствие пубертатного развития к 14 годам требует немедленного обращения к эндокринологу. Заместительная терапия тестостероном рекомендуется для лечения подтвержденного гипогонадизма у пациентов с МДД старше 14 лет и может быть рассмотрена у мальчиков старше 12 лет, получающих глюкокортикоиды, с отсутствием полового развития.

▪ Терипаратид

Терипаратид – это рекомбинантный человеческий ПТГ. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками. Биологическое действие ПТГ осуществляется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ. Введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. Терипаратид применяется для лечения остеопороза у взрослых, но он не

используется у детей с остеопорозом из-за потенциального риска развития остеосаркомы.

Антитела к склеростину (Ромосозумаб). Склеростин – это гликопротеин, который секретируется остеоцитами и является мощным негативным регулятором костеобразования, ингибируя передачу сигналов Wnt и образование костной ткани. Доклинические испытания препаратов на основе антител к склеростину на мышах, продемонстрировали увеличение МПК и маркеров метаболизма костной ткани. Ромосозумаб вызывает разобщение ремоделирования кости, что приводит как к увеличению образования костной ткани, так и к снижению её резорбции в течение первых месяцев лечения. Эффект ослабевает со временем, и после прекращения лечения наблюдается потеря костной массы. Для поддержания действия препарата после завершения лечения рекомендован последовательный переход на антирезорбтивное лечение (деносумаб, бисфосфонаты). Эти механизмы действия необходимо будет рассмотреть в любом будущем исследовании склеростина в педиатрической практике. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение ромосозумаба для лечения тяжелого остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов. Учитывая эффективность антисклеростиновых антител в снижении риска переломов при остеопорозе, были начаты клинические испытания при других заболеваниях костей, включая НО. В клиническом испытании фазы 2 у взрослых пациентов с НО наблюдалось усиление костеобразования, снижение резорбции костной ткани и повышение МПК после краткосрочного испытания с увеличением дозы с применением антитела против склеростина BPS804. Исследование было расширено с целью дальнейшей оценки эффективности на более широкой когорте взрослых пациентов с НО типов I, III и IV. В настоящее время проводится исследование по оценке безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики ромосозумаба у детей с НО.

Антитела против TGF-β. Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β) является мультифункциональным регулятором, который модулирует пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, адгезию и миграцию различных типов клеток. TGF-β оказывает влияние как на остеобласты, так и на остеокласты. Исследования показали, что повышенная активность TGF-β приводит к снижению массы и прочности кости, а использование антител против TGF-β позволяет увеличивать костную массу и, следовательно, также улучшает прочность костей. Доклинические исследования показали увеличение костной массы и прочности костей на мышах с НО, обработанных антителом, ингибирующим TGF-β. Безопасность и эффективность фрезолимумаба –

антитела, ингибирующего TGF- β , в настоящее время исследуются у взрослых пациентов с НО.

Клеточная терапия. Мезенхимальные стволовые клетки очень перспективны для лечения заболеваний костей из-за их способности дифференцироваться в такие клетки, как остеобласты, остециты и хондроциты. Терапия клетками-предшественниками с помощью трансплантации здоровых стволовых клеток-предшественников была предложена специально для устранения врожденной хрупкости костей при НО. Обоснование состоит в том, что прививаемые здоровые донорские клетки будут дифференцироваться в остеобласты, которые производят нормальный коллаген. Результаты лечения стволовыми клетками в основном зависят от типа трансплантата (цельный костный мозг, мезенхимальные стволовые клетки, фетальные мезенхимальные стволовые клетки человека), техники трансплантации и возраста животных, участвовавших в исследовании. Некоторые методы лечения стволовыми клетками уже применялись к людям. Сообщалось об увеличении роста и содержания минералов, а также снижении частоты переломов у пациентов с НО с трансплантированным костным мозгом от HLA-сопоставимых братьев и сестер. Однако эти эффекты не были стабильными с течением времени, и потребовалось дополнительное лечение изолированными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга. Особенно привлекательным кажется дородовое лечение, так как оно позволит сформировать здоровые кости и нормальный скелет на начальном этапе развития ребенка. На сегодняшний день клеточная терапия является многообещающей, но остается экспериментальной из-за противоречивых результатов, небольшого количества пролеченных пациентов, соображений безопасности и этических вопросов. Чтобы использовать эти методы в повседневной клинической практике, необходимы дальнейшие клинические испытания.

Генная терапия. Исправление дефектов генов, вызывающих первичный остеопороз (например, НО), представляет собой привлекательный подход к лечению, которое потенциально может быть излечивающим. В настоящее время существует несколько способов модификации транскриптов мутантного коллагена при НО, основанных на генной инженерии и репрограммировании соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Однако большинство из этих подходов все еще находятся на экспериментальной стадии.

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Профилактика развития остеопороза у детей логично и последовательно основана на предупреждении влияния, своевременном выявлении и установлении контроля над соответствующими факторами риска. Следование принципам здорового образа жизни, включая рациональное питание и физическую активность, стремление к благоприятному экологическому окружению, профилактика возникновения различных заболеваний, потенциально опасных по последующему развитию остеопороза, лежат в основе профилактических мероприятий.

Особое внимание уделяется детям, у которых выявлено наличие нескольких значимых факторов риска развития нарушений костного формирования или верифицирована низкая костная масса. Приоритетной задачей врача, самого пациента и его родителей является недопущение трансформации этого патологического состояния в остеопороз, чреватый своими грозными осложнениями – инвалидизирующими переломами костей. Не менее важно проведение интенсивных мероприятий и среди пациентов с уже выявленным остеопорозом, направленных на стабилизацию патологического процесса, профилактику впервые возникающих или повторных переломов.

Необходима поддержка подобных профилактических программ на государственном уровне, включая развитие физкультуры, популяризацию употребления молока и молочных продуктов, фортификации продуктов питания, широкое информирование населения и медицинских работников о проблеме остеопороза в доступной форме через средства массовой информации.

Следует отметить, что проведение активных профилактических мероприятий, направленных на адекватное формирование пиковой костной массы в детской популяции, является перспективным, но пока, к сожалению, не в полной мере реализованным потенциалом снижения заболеваемости остеопорозом среди взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность общей щелочной фосфатазы в крови как маркер роста костной ткани у детей / А. С. Почкайло, Н. М. Жигало, Н. В. Почкайло, В. Ф. Жерносек, Э. В. Руденко // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. статей VI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. студентов и молодых учен. (Гомель, 23-24 апреля 2014 г.). – Гомель : ГомГМУ, 2014. – С. 91–93.
2. Галашевская, А. А. Современные подходы к лечению и профилактике остеопороза у детей с детским церебральным параличом / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло // Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 94–106.
3. Галашевская, А. А. Факторы риска и диагностика остеопороза у детей с детским церебральным параличом / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло // Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 556–568.
4. Галашевская, А. А. Антиконвульсанты и нарушения костной минерализации у детей : есть ли связь? / А. А. Галашевская А. С. Почкайло // Современные аспекты амбулаторной педиатрии: сборник тезисов республиканской научно-практической конф. с междунар. участием. – Минск : Профессиональные издания. – 2019. – С. 27–28.
5. Галашевская, А. А. Минеральная плотность кости и частота нарушений костной минерализации у детей с детским церебральным параличом и наследственными нейромышечными заболеваниями / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции (28-29 января 2021 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. Е. Н. Кроткова. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – Электрон. текст. дан. (объем 12 Мб). – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 174–178.
6. Галашевская, А. А. Минеральная плотность костной ткани у детей со стойкими двигательными нарушениями при хронической неврологической патологии / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, О. В. Водянова // Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: сборник тезисов Юбилейного конгресса с международным участием, 10-11 декабря 2020 г. – Москва, 2020. – С. 32.
7. Галашевская, А. А. Показатели обеспеченности витамином D детей и подростков с хроническими неврологическими заболеваниями / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, Т. Д. Борисенко // Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: сборник тезисов Юбилейного конгресса с международным участием, 10-11 декабря 2020 г. – Москва, 2020. – С. 31.

8. Галашевская, А. А. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченности витамином D у детей на фоне длительного лечения антиконвульсантами / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло // Актуальные вопросы педиатрической практики: сб. матер. науч.-практ. конф. посвященной 40-летию педиатр. фак-та, 23 октября 2019г. / Н. С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно: ГрГМУ, 2019. – С. 21–25.
9. Денситометрические показатели минеральной плотности кости у детей с детским церебральным параличом / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, О. В. Водянова, Э. В. Руденко // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии : сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 24-25 сентября 2020 г. / отв. ред. А. С. Александрович. – Гродно: ГрГМУ, 2020. – С. 60–63.
10. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению: учеб.-метод. пособие / А. С. Почкайло, И. А. Ненартович, А. А. Галашевская. – Минск: БелМАПО, 2020. – 52 с.
11. Диагностика и лечение дефицита костной массы и остеопороза у детей: учеб.-метод. пособие / А. С. Почкайло, В. Ф. Жерносек, Э. В. Руденко, Е. В. Руденко. – Минск, 2010. – 55 с.
12. Диагностические возможности применения двойной рентгеновской абсорбциометрии в клинической практике / О. В. Водянова // Лечебное дело. – № 2 (72). – 2020. – С. 87–94.
13. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-ое, дополненное / под редакцией проф. О. М. Лесняк; коллектив авторов Алексева Л. И. [и др.]; Российская ассоциация по остеопорозу. – Ярославль: Издательство «Литера», 2017. – 24 с.
14. Малевич, Э. Е. Методы лучевой диагностики в оценке переломов позвонков при остеопорозе / Э. Е. Малевич, О. В. Водянова // Медицинские новости. – 2017. – № 12. – С. 3–9.
15. Метод применения бисфосфонатов в лечении детей с несовершенным остеогенезом: инструкция по применению № 013–0214: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014 / А. С. Почкайло, И. В. Наумчик, В. Ф. Жерносек, Э. В. Руденко, О. В. Карась, Л. А. Легкая, Е. В. Ламеко. – Минск: БелМАПО, 2014. – 30 с.
16. Минеральная плотность костной ткани и обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / А. С. Почкайло, О.С. Баскакова, Т. В. Панферова, Э. В. Руденко, В. Ф. Жерносек // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. IV Респ. науч.-практ.

- конф. с междунар. уч. студентов и молодых учён. / Ред. кол. : А. Н. Лызикив [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2012. – Т. 3. – С. 146–148.
17. Мультидисциплинарный подход к ведению ребенка с хронической неврологической патологией: фокус на состояние костной ткани / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, О. В. Водянова, И. Э. Рейт // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции (28-29 января 2021 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. Е. Н. Кроткова. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – Электрон. текст. дан. (объем 12 Мб). – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 172–174.
 18. Мысливец, М. Г. Ассоциации уровня витамина D с маркерами активности заболевания у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / М. Г. Мысливец, Н. С. Парамонова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 40–44.
 19. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М. : ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
 20. О внесении изменений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2012 г. № 180 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 16 ноября 2015 г., № 111 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21530390p&p1=1>. – Дата доступа: 09.11.2021.
 21. О здравоохранении [Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь, 18 июня 1993 г., № 2435-ХП (с изм. и доп.) // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435>. – Дата доступа: 22.12.2019.
 22. Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 24 июня 2019 г., № 64 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934321&p1=1>. – Дата доступа: 22.12.2019.
 23. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 марта 2011 г. № 16 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения

Респ. Беларусь, 20 нояб. 2012 г., № 180 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://www.pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226679p&p1=1>. – Дата доступа: 09.11.2021.

24. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. О. М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
25. Почкайло, А. С. Минеральная плотность костной ткани и обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / А. С. Почкайло, О. Ю. Самоховец // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3 (07). – С. 23–25.
26. Почкайло, А. С. Обеспеченность витамином D белорусских детей в осеннее-зимнее время года / А. С. Почкайло // Современные подходы к профилактике социально значимых забол. : матер. междунар науч.-практ. конф. (Махачкала, 22 сентября 2012 г.). – Махачкала: ИП Овчинников (АЛЕФ), 2012. – 130–131.
27. Почкайло, А. С. Обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / А. С. Почкайло, В. Ф. Жерносек, Э. В. Руденко // Сборник материалов XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 14–17 февраля 2013 г., Москва. – С. 513.
28. Почкайло, А. С. Роль скрининга обеспеченности витамином D в донозологической диагностике витамин D-дефицитных состояний у детей / А. С. Почкайло, Н. В. Почкайло // Донозоология-2015. Проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска: материал. 11-й Евразийской науч. конф. (СПб., 10-11 декабря 2015 г.) / Под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб.: Кримас+, 2015. – С. 375–378.
29. Почкайло, А. С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей / А. С. Почкайло // Мед. новости. – 2013. – № 7. – С. 42–48.
30. Почкайло, А. С. Статус обеспеченности витамином D у белорусских детей с несовершенным остеогенезом : современные подходы к оценке, коррекции и профилактике дефицита / А. С. Почкайло, Э. В. Руденко // Здоровье и окружающая среда : сб. матер. респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 90-летию респ. унитарн. предпр. «Науч.-практ. центр гигиены» (Минск, 26-28 октября 2017 г.): в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск: РНМБ, 2017. – Т. 1. – С. 214–217.
31. Почкайло, А. С. Статус обеспеченности витамином D у детей: современные подходы к диагностике, коррекции и профилактике нарушений / А. С. Почкайло, Н. В. Почкайло // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков: сб. матер. науч.-практ. конф. с междунар.

- участием / под ред. М. Ф. Рзынкиной. – Хабаровск : Изд-во типография ООО «Антар», 2014. – С. 92–98.
32. Профилактика повторных переломов при остеопорозе / Э. В. Руденко, О. П. Кезля, С. В. Зарецкий, А. И. Алешкевич, Н. А. Васильева, Н. А. Мартусевич, А. П. Шепелькевич, А. С. Почкайло, С. В. Байко // *Здравоохранение*. – 2014. – № 3. – С. 62–66.
 33. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза у детей с мышечной дистрофией Дюшенна / А. А. Галашевская А. С. Почкайло, Э. В. Руденко, Д. В. Зайцев // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко [и др.]*. – Минск: Медисонт, 2020. – Вып. 13. – С. 248–251.
 34. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей : учеб.-метод. пособие / А. С. Почкайло [и др.]. – Минск, 2014. – 72 с.
 35. Состояние костной ткани у детей с детским церебральным параличом / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, О. В. Водянова, Т. Д. Борисенко // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко [и др.]*. – Минск: Медисонт, 2020. – Вып. 13. – С. 252–256.
 36. Состояние костной ткани у детей с нейромышечными заболеваниями / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, О. В. Водянова, Т. Д. Борисенко // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко [и др.]*. – Минск: Медисонт, 2020. – Вып. 13. – С. 243–247.
 37. Состояние минерализации костной ткани у детей, получающих длительное лечение антиконвульсантами / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, О. В. Водянова, В. И. Белобосов, И. В. Лазарчик // *Лучевая визуализация заболеваний скелета и внутренних органов : сборник научных работ, посвященных Дню рентгенолога (8 ноября) ; под ред. академика НАН Беларуси А.Н. Михайлова*. – Минск : БелМАПО, 2019. – С. 112–116.
 38. Способ комплексной диагностики низкой костной массы и остеопороза у детей и молодых взрослых : инструкция по применению № 154–1208 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.02.2009 / В. Ф. Жерносек, Э. В. Руденко, И. В. Тарасюк, Н. А. Гресь, Е. В. Руденко, А. С. Почкайло, Г. Н. Романов, О. В. Баранова. – Минск : БелМАПО, 2009. – 28 с.

39. Статус обеспеченности витамином D детей с хроническим гастродуоденитом / А. С. Почкайло, Н. В. Почкайло, Г. К. Радж, Е. В. Ламеко // Актуальные проблемы медицины: матер. ежегодн. итогов. науч.-практ. конф. (Гродно, 23 января 2014 г.) / редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 202.
40. Статус обеспеченности витамином D у детей: современные подходы к диагностике, коррекции и профилактике нарушений / А.С. Почкайло // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. М. Ф. Рзынкиной. – Хабаровск: Изд-во типография ООО «Антар», 2014. – С. 92–99.
41. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г. А. Мельниченко [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392–426.
42. Частота дефицита костной массы и обеспеченность витамином D у здоровых белорусских детей / А. С. Почкайло // Вестн. Смоленской гос. мед. акад. – 2012. – Спецвып. – С. 50–51.
43. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>. – Date of access: 12.11.2021.
44. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence / J. P. Chaput [et al.] // Int J Behav Nutr Phys Act. – 2020. – Vol. 17, № 1 : 141.
45. Alqahtani, F. F. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children / F. F. Alqahtani, A. C. Offiah // *Pediatr Radiol.* – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 283–296.
46. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities / E. Yaşar [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 17–26.
47. Battle, L. Yakar S, Carriero A. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of stem cell therapy on bone brittleness in mouse models of osteogenesis imperfecta / L. Battle, S. Yakar, A. Carriero // *Bone Rep.* – 2021. Vol. 15 : 101108.
48. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: from basics to new tools / C. Messina [et al.] // *Quant Imaging Med Surg.* – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 1687–1698.
49. Bone health and osteoporosis management of the patient with Duchenne muscular dystrophy / L. M. Ward [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 142, Suppl. 2. – P. S34–S42.
50. Bone health in pediatric patients with neurological disorders / A. Ko [et al.] // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–23.

51. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis / S. Demirdas [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 17.
52. Bone mineral density and its influencing factors in Chinese children with spinal muscular atrophy types 2 and 3 / X. Peng // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 729.
53. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study / L. M. Ward [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1435–1443.
54. Boyce, A. M. Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders / A. M. Boyce // *Curr Osteoporos Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 283–292.
55. Buckner, J. L. Optimizing Bone Health in Duchenne Muscular Dystrophy [Electronic resource] / J. L. Buckner, S. A. Bowden, J. D. Mahan // *Int J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015, № 928385. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/928385/>. – Date of access: 20.09.2020.
56. Choong, W. S. Assessing Osteoporosis in the Young Adult / W. S. Choong, S. Gallacher, S. F. Ahmed // *Eur Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 43–44.
57. Clinical Guidelines for Management of Bone Health in Rett Syndrome Based on Expert Consensus and Available Evidence / A. Jefferson [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 2 :e 0146824.
58. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents / P. J. Simm [et al.] // *J Paediatr Child Health.* – 2018. – Vol. 54, № 3. – P. 223–233.
59. Current concepts in osteogenesis imperfecta: bone structure, biomechanics and medical management / W. H. Nijhuis [et al.] // *J Child Orthop.* – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 1–11.
60. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta / M. Deguchi [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57, № 5. – P. 464.
61. Daily School Physical Activity from Before to After Puberty Improves Bone Mass and a Musculoskeletal Composite Risk Score for Fracture / F. Cronholm [et al.] // *Sports (Basel).* – 2020. – Vol. 8, № 4 : 40.
62. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / D. J. Birnkrant [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 347–361.
63. Diagnostic accuracy of DXA compared to conventional spine radiographs for the detection of vertebral fractures in children / E. Adiotomre [et al.] // *Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 2188–2199.
64. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice / M. F. Holick [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.

65. Exercise in youth: High bone mass, large bone size, and low fracture risk in old age // M. Tveit [et al.] // *Scand J Med Sci Sports*. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 453–461.
66. Fabre, S. Anti-Sclerostin Antibodies in Osteoporosis and Other Bone Diseases / S. Fabre, T. Funck-Brentano, M. Cohen-Solal // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 3439.
67. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C. F. Munns [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 394–415.
68. Hanudel, M. R. Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder / M. R. Hanudel, I. B. Salusky // *Curr Osteoporos Rep*. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 198–206.
69. Harijan, P. Vitamin D deficiency in children with epilepsy : Do we need to detect and treat it? / P. Harijan, A. Khan, N. Hussain // *J Pediatr Neurosci*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 5–10.
70. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Patients Presenting with Proximal Muscle Weakness : A Sub-Himalayan Study / J. Mokta [et al.] // *J Assoc Physicians India*. – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 55–58.
71. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort / H. Hoyer-Kuhn [et al.] // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 219.
72. Jin, H. Y. Low bone mineral density in children and adolescents with cancer / H. Y. Jin, J. A. Lee // *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 137–144.
73. Karlsson, M. K. Exercise and Peak Bone Mass / M. K. Karlsson, B. E. Rosengren // *Curr Osteoporos Rep*. 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 285–290.
74. Kelley, J. C. Bone Density in the Obese Child: Clinical Considerations and Diagnostic Challenges / J. C. Kelley, N. Crabtree, B. S. Zemel // *Calcif Tissue Int*. – 2017. – Vol. 100, № 5. – P. 514–527.
75. Kumar, J. Vitamin D deficiency : it is time to act / J. Kumar, A. Yadav // *J. Family Med. Prim. Care*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 321.
76. Maggioli, C. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment / C. Maggioli, S. Stagi // *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 1–5.
77. Marini, F. Congenital Metabolic Bone Disorders as a Cause of Bone Fragility / F. Marini [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 19 : 10281.
78. Marom, R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies / R. Marom, B. M. Rabenhorst, R. Morello // *Eur J Endocrinol*. – 2020. – Vol. 183, № 4. – R95–R106.

79. Mostoufi-Moab, S. Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy / S. Mostoufi-Moab, L. M. Ward // *Horm Res Paediatr.* – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 137–151.
80. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary / T. J. Aspray [et al.] // *Age and Ageing.* – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 592–595.
81. Neuromuscular Diseases and Bone [Electronic resource] / G. Iolascon [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10, № 794. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886381/>. – Date of access: 20.09.2020.
82. Nguyen, V. H. School-based exercise interventions effectively increase bone mineralization in children and adolescents / V. H. Nguyen // *Osteoporos Sarcopenia.* – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 39–46.
83. Optimizing bone health in children and adolescents / N. H. Golden [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 1229–1243.
84. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies / M. Botor [et al.] // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, № 10. – P. 1493.
85. Osteogenesis imperfecta-pathophysiology and therapeutic options / J. Etich [et al.] // *Mol Cell Pediatr.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 9.
86. Pachkaila, A. S. Frequency of low bone mineral density and Vitamin D status in healthy Belarusian children / A. S. Pachkaila, E. V. Rudenka, E. V. Zhernosek // *Osteoporos. Int.* – 2012. – № 23, Suppl. 6. – P. S688.
87. Pachkaila, A. S. Vitamin D status in healthy Belarusian children in accordance with the blood levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin Dtotal / A. S. Pachkaila, E. V. Rudenka, E. V. Zhernosek // *The 4th Baltic Congress of Osteoporosis, 13-15 Sept. 2012, Vilnius.* – P. 46.
88. Pachkaila, A. S. Vitamin D status in healthy Belarussian children / A. S. Pachkaila, A. V. Adamenka // *Osteoporos. Int.* – 2012. – Vol 23, Suppl. 2. – P. S206.
89. PHE publishes new advice on vitamin D [Electronic resource] / Public Health England // Mode of access: <https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-new-advice-on-vitamin-d>. – Date of access: 02.09.2019.
90. Physical Activity Benefits the Skeleton of Children Genetically Predisposed to Lower Bone Density in Adulthood / J. A. Mitchell [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 1504–1512.
91. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.

92. Ralston, S. H. Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta / S. H. Ralston, M. S. Gaston // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 10. – P. 924.
93. Sakka, S. D. Management of primary and secondary osteoporosis in children / S. D. Sakka, M. S. Cheung // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. – 2020. – Vol. 12 : 1759720X20969262.
94. Sopher, A. B. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment / A. B. Sopher, I. Fennoy, S. E. Oberfield // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 35–40.
95. Stagi, S. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass / S. Stagi [et al.] // *Clin Cases Miner Bone Metab*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 172–179.
96. Swolin-Eide, D. Does Whole-Body Vibration Treatment Make Children's Bones Stronger? / D. Swolin-Eide, P. Magnusson // *Curr Osteoporos Rep*. – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 471–479.
97. Systematic review of the effect of denosumab on children with osteogenesis imperfecta showed inconsistent findings / G. Li [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2018. – Vol. 107, № 3. – P. 534–537.
98. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders / L. Masi [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2015. – Vol. 26, № 10. – P. 2529–2558.
99. The Bones of Children With Obesity / D. Fintini [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7, № 11. – P. 200.
100. The ever-expanding conundrum of primary osteoporosis: aetiopathogenesis, diagnosis, and treatment / S. Stagi [et al.] // *Ital J Pediatr*. – 2014. – Vol. 40. – P. 55.
101. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations / C. M. Weaver [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 1281–1386.
102. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy / A. M. Sbrocchi [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2012. – Vol. 23, № 11. – P. 2703–2711.
103. Vitamin D deficiency in Europe : pandemic? / K. D. Cashman [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2016. – Vol. 103, № 4. – P. 1033–1044.
104. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2018. – Vol. 175. – P. 125–135.
105. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of

Scientific Societies – 2018 Update [Electronic resource] / A. Rusińska [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. – Vol. 9, № 246. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990871/>. – Date of access: 28.08.2019.

106. Wacker, M. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 111–148.
107. Ward, L. M. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different / L. M. Ward // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11:576.
108. Ward, L. M. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy / L. M. Ward, D. R. Weber // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 39–48.
109. Ward, L. M. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. – L. M. Ward, D. R. Weber // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 39–48.
110. Wasserman, H., O'Donnell, J.M, Gordon, C.M. Use of dual energy X-ray absorptiometry in pediatric patients / H. Wasserman, J. M. O'Donnell, C. M. Gordon // *Bone*. – 2017. – Vol. 104. – P. 84–90.
111. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour / F. C. Bull [et al.] // *Br J Sports Med*. – 2020. – Vol. 54, № 24. – P. 1451–1462.

ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ ПО ПРОБЛЕМЕ ОСТЕОПОРОЗА

1. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (<https://www.osteoporosis.foundation/>).
2. The NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases ~ National Resource Center (<https://www.bones.nih.gov/>).
3. American Bone Health (<https://americanbonehealth.org/>).
4. Osteoporosis Canada (<https://osteoporosis.ca/about-us/>).
5. Healthy Bones Australia (<https://healthybonesaustralia.org.au/>).
6. International Society for Clinical Densitometry (<https://iscd.org/>).
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).
8. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (<https://rceth.by/>).
9. ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА. БАЗА ДАННЫХ «ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» (http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx).

Учебное издание

Почкайло Алексей Сергеевич
Галашевская Алла Александровна
Водянова Ольга Владимировна

**ОСТЕОПОРОЗ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ,
ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,88. Уч.- изд. л. 4,48. Тираж 50 экз. Заказ 20.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

А.С. Почкайло, А.А. Галашевская, О.В. Водянова

**ОСТЕОПОРОЗ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ**

Минск, БелМАПО
2022

