

УДК [612.015.31:616.71-002.234]-008.9:616-022.8/9-002.2-053.2

ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА В ВЫЯВЛЕНИИ ДЕФИЦИТА КОСТНОЙ МАССЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

По современным представлениям хроническая аллергическая патология является значимым фактором риска развития нарушений костного формирования. В исследование включено 127 детей в возрасте 7-17 лет с аллергической бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. Цель исследования: представить характеристику минерального обмена в зависимости от состояния минеральной костной плотности у детей с хронической аллергической патологией. Не выявлено различий в параметрах минерального обмена у детей с различной костной плотностью.

Ключевые слова: дети, минеральный обмен, атопический дерматит, бронхиальная астма, минеральная плотность костной ткани, денситометрия.

It is widely accepted now that chronic allergic pathology is a significant risk factor of bone formation disorders. The examination involved 127 children aged 7-17 years with allergic bronchial asthma and atopic dermatitis. The aim of the study was to evaluate mineral metabolism depending on bone mineral density condition in children with chronic allergic pathology. The authors came to the conclusion that there were no differences in mineral parameters in children with different bone density.

Key words: children, mineral metabolism, atopic dermatitis, bronchial asthma, bone mineral density, densitometry.

Актуальность

Нарушения формирования костной ткани у детей, сопровождающиеся снижением её минеральной плотности (МПК), – достаточно распространённая, актуальная патология, поскольку подобные нарушения предрасполагают к манифестации остеопороза во взрослой популяции [12, 15, 23]. Согласно современным представлениям, хронические аллергические заболевания (ХАЗ) могут рассматриваться в качестве значимого этиологического фактора снижения костной плотности и остеопороза [1, 15].

Минеральный обмен, включая обмен ключевых элементов – Са и Р, чрезвычайно важен для формирования костной ткани, накопления пиковой костной массы (ПКМ) у детей. Са является самым распространённым макроэлементом организма, служит основным структурным компонентом костной ткани, обеспечивает постоянное её обновление и формирование ПКМ у детей, обладает полимодальным положительным влиянием на кость, оптимизирует фосфорный метаболизм, вовлекает в процесс ремоделирования ростовые факторы и кальцитриол, препятствует выработке паратиреоидного гормона (ПТГ) – стимулятора костной резорбции, участвует в образовании инсулиноподобного фактора роста-1, стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов [12, 15]. Гомеостаз Са 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 Са в крови в достаточно узком диапазоне, с другой – делает костную ткань весьма уязвимой к недостаточному его поступлению в организм. Возникший по любой причине дефицит Са и снижение уровня кальциемии неизменно ведут к увеличению секреции ПТГ и последующему вымыванию минерала из костей с целью компенсации недостатка [4, 5, 6]. Считается, что гипокальциемия всегда свидетельствует о деминерализации костной ткани [11]. Р в соединении с Са образует неорганическую основу костной ткани [3]. Важным является оптимальный баланс этих элементов в поступающей в кишечник пище и их концентрации в крови [5]. Р

способен извлекать Са из костного оборота, связывая его ионизированные формы и регулируя тем самым его количество, доступное для ремоделирования [21]. Избыток Р также подавляет всасывание Mg и увеличивает его эндогенные потери. Mg является антагонистом Са, регулируя реализацию многообразных функций последнего, участвует в секреции ПТГ [5]. Его обмен тесно связан также с К и Na. Главное депо Mg – костная ткань и мышцы. Оптимальным в пищевом рационе является соотношение Са : Mg : Р = 2 : 1 : 1 [4, 15]. Как дефицит, так и избыток Mg приводит к нарушению всасывания Са в кишечнике. Недостаток Mg уменьшает биодоступность Са, ведёт к гипокальциемии, увеличению количества остеокластов и участков резорбции, дисбалансу костного ремоделирования [15]. 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 Na предотвращает развитие остеопороза, а недостаток снижает содержание Са в костной ткани и МПК [15]. Избыточное потребление и содержание в организме Na ведёт к повышению экскреции Са, Р, оксипролина, деминерализации кости [6].

Исследование параметров минерального обмена рекомендовано к выполнению в рамках комплексной диагностики нарушений костного формирования и остеопороза [5, 8, 15], однако диагностическая значимость их определения остаётся предметом дискуссии. Результаты исследований, проведенных среди здоровых детей и детей с различной патологией, крайне противоречивы, колеблясь от признания до отрицания подобных отклонений у детей с дефицитом МПК и остеопорозом. Значительное количество исследователей склоняется к мнению о выраженной гомеостатической стабильности уровней минералов, несущественной способности их к изменению в ответ на снижение МПК [10, 18]. 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. К примеру, в одном из исследований установлено, что высокий уровень фосфоремии является прогностическим признаком раннего

выявления снижения костной минерализации у детей [21]. Доказанная роль минерального обмена в росте, развитии и метаболизме костной ткани подразумевает возможность сопутствующих с нарушениями в костном формировании сдвигов в уровнях минералов. Установление подобных отклонений могло бы иметь важное диагностическое значение в выявлении нарушений костного формирования.

Цель исследования: представить сравнительную характеристику уровней минералов (общий Са, Mg, P, K, Na) сыворотки у детей школьного возраста с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АД), имеющих различный уровень МПК.

Пациенты и методы

Обследовано 127 детей, мальчиков (7-15 лет) и девочек (7-17 лет), страдающих аллергической формой БА (91 ребёнок) или АД (36 детей) любой степени тяжести, госпитализированных в УЗ «Минская областная детская клиническая больница». Обследование включало двойную рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА), исследование биохимических маркёров костного метаболизма (уровень остеокальцина (ОК), активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) сыворотки, кальций-креатининовый коэффициент (ККК) первой утренней порции мочи), гормонов (ПТГ, кальцитонин (Кцт), инсулин (Инс)) и минералов (общий Са, Mg, неорганический P, K, Na) сыворотки. ДРА L₁-L₂ позвоночника проводили на аппарате Lunar Prodigy GE (США) с оценкой: содержания костного минерала (СКМ, г) и МПК (г/см²). В соответствии с Официальной позицией а педиатрии Международного общества клинической денситометрии (пересмотр 2007 г.) при интерпретации результатов анализировали Z-критерий с учётом пола, паспортного, костного возраста, длины и массы тела, стадии пубертата. К подгруппе с дефицитом МПК относили пациентов с Z-критерием, равным или ниже -1 стандартного отклонения (SD), к подгруппе с нормой МПК – со значениями выше -1 SD.

Уровень ОК определяли при помощи метода иммуноэлектрохемилюминесценции на базе лаборатории УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (анализатор «ELECSYS 1010», реагенты «Roche Diagnostics GmbH», Германия). Активность ОЩФ (колориметрически по Бессею, Лоури, Броку с измерением в конечной точке) сыворотки определяли на базе лаборатории УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (реагенты «Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH», Германия). Содержание К и Na исследовали ионометрически (полуавтоматический калий-натриевый анализатор «ОР 266/1», Венгрия) на базе УЗ «МОДКБ». Содержание общего Са, креатинина, неорганического P, Mg сыворотки и Са, креатинина мочи определяли с применением биохимических анализаторов на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (Dialab Autolyzer, Австрия, ФП-901, Финляндия, наборы «Витал Диагностик СПб», РФ). Содержание Са анализировали унифицированным колориметрическим методом с о-крезолфталейн-комплексом, креатинина – псевдокинетическим двухточечным методом (основан на реакции Яффе), P – UV-методом без депротеинизации при восстановлении фосфорномолибденовой кислоты, Mg – колориметрическим методом с силилиловым синим без депротеинизации. ККК рассчитывали как отношение Са в первой утренней порции мочи к содержанию креатинина в этой порции. Содержание гормонов анализировали радиоиммунологическим методом на базе ЦНИЛ БелМАПО (гамма-счётчик «BERTHOLD» LB 2111, Германия). Уровень Инс определяли с использова-

нием диагностического набора УП «ХОП ИБОХ НАНРБ» (РБ), ПТГ – набора «Immunotech» (Франция), Кцт – набора «Diagnostic Systems Laboratories» (США).

Статистическую обработку результатов проводили в программе STATISTICA 6.0. Соответствие распределения признаков закону нормального распределения устанавливали с применением критерия Шапиро-Уилка (при $p_1 < 0,05$ распределение считали отличающимся от нормального). В связи с несоответствием распределения большинства признаков закону нормального распределения в расчётах использовали непараметрические (U-критерий Манна-Уитни, ранговая корреляция по Спирмену) методы. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ/UQ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p_2 < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Во всей группе детей с хроническими аллергическими заболеваниями дефицит МПК выявлен у 30,7 % (39/127) пациентов (включая 9 детей со значением Z-критерия, равным или ниже -2 SD). В подгруппе с АД снижение МПК выявлено у 25,0 % (9/36), в подгруппе с БА – у 33,0 % (30/91). Определены уровни минералов и проведено их сравнение, не выявившее различий между детьми с различным уровнем МПК (таблица 1).

Сходные с нашими результаты получены в ряде исследований. У 109 детей 5-17 лет с тяжёлой степенью БА уровень общего Са соответствовал норме независимо от возраста и состояния МПК, что свидетельствовало о сильной гормональной регуляции ионного гомеостаза [18]. В исследовании у 27 детей с аллергией к белку молока не установлено различий в уровне общего Са между пациентами со снижением МПК и с нормальными её значениями [24]. У 42 детей 6-15 лет со сколиозом установлено соответствие норме общего Са и неорганического P как у пациентов с остеопенией, так и у детей с нормальными параметрами МПК [22]. В другом исследовании 63 детей со сколиозом установлено, что концентрации Са, P, Mg в крови и уровни экскреции их с мочой не имели различий между детьми со сниженной и нормальной МПК. [3]. У 86 здоровых детей 5-17 лет не выявлено различий в общем Са и Mg в зависимости от уровня МПК, а P оказался ниже при остеопении [13]. Обследование 116 детей 5-17 лет с воспалительными заболеваниями кишечника не выявило отклонений в Са-P метаболизме у детей с дефицитом МПК, что послужило основанием для признания этих показателей низкоинформативными в диагностике остеопении у детей [10]. У 120 здоровых детей 5-17 лет не установлено различий в содержании общего Са и P в зависимости от уровня МПК, что обосновало вывод о том, что остеопения у детей не сопровождается нарушениями Са-P обмена [7].

Таблица 1 – Уровни минералов сыворотки у детей с ХАЗ, имеющих различный уровень МПК

Показатель	Пациенты с ХАЗ (со снижением МПК), n=39	Пациенты с ХАЗ (с нормальной МПК), n=88	p ₂
Са общий, ммоль/л	2,2 (0,1) p ₁ =0,399	2,2 (2,1/2,3) p ₁ =0,002	0,638
Mg общий, ммоль/л	0,82 (0,80/0,84) p ₁ =0,001	0,83 (0,82/0,85) p ₁ <0,001	0,200
P неорганический, ммоль/л	1,44 (0,20) p ₁ =0,721	1,47 (0,10) p ₁ =0,142	0,738
K, ммоль/л	4,6 (0,40) p ₁ =0,150	4,5 (4,3/4,7) p ₁ =0,038	0,598
Na, ммоль/л	143,2 (3,5) p ₁ =0,399	142,3 (3,7) p ₁ =0,225	0,240

С другой стороны, рядом авторов отклонения в минеральном обмене выявлены. В исследовании у детей 13-17 лет с БА с длительностью заболевания 2-5 лет обильный Са у пациентов с дефицитом МПК выше по сравнению с детьми без снижения при отсутствии различий в уровне Р между ними, что связывалось с возможным влиянием дыхательной недостаточности на перераспределение Са между его пулами, а также воздействием повышенной концентрации иммуноглобулинов на связывание Са белками [14]. Обследование 91 здорового ребёнка 11-17 лет установило, что содержание Са у детей с дефицитом МПК находится на нижней границе нормы, установленной для этого возраста [19]. В исследовании 41 ребёнка 7-18 лет с остеопенией и перенесенным переломом позвоночника выявлено снижение общего Са и Р у детей с остеопенией в сравнении со здоровыми [9]. Оценка уровня ионизированного Са у 361 здорового ребёнка 10-16 лет установило, что у детей с дефицитом МПК его содержание ниже, чем у детей с нормой МПК [2].

При корреляционном анализе нами выявлено, что содержание Р связано с денситометрическими (СКМ ($r=-0,33$, $p_1=0,004$) и МПК ($r=-0,27$, $p_2=0,019$)) и метаболическими (ККК ($r=0,27$, $p_1=0,021$), ОК ($r=0,33$, $p_2=0,005$), ОЩФ ($r=0,31$, $p_2=0,008$)) показателями костной ткани. Установленная нами обратная взаимосвязь Р с денситометрическими параметрами по силе и направлению согласуется с результатом, полученным в поперечном исследовании 350 здоровых детей 5-16 лет. Подобная закономерность может быть объяснена тем, что высокое содержание Р в организме сопровождается нарушением архитектоники трабекулярных костей и снижением МПК [21]. Известно, что снижение активности щелочной фосфатазы усугубляет всасывание Р в кишечнике [6], что также может объяснить полученную нами корреляцию.

Установлено наличие взаимосвязи уровней гормонов и минералов. Наиболее совпадающими с физиологическими являются выявленные нами отрицательные корреляции между уровнем ПТГ и кальциурией ($r=-0,52$, $p_2<0,001$), Кцт и важнейшими из регулируемых им показателей – содержанием Са ($r=-0,21$, $p_1=0,044$) и Р ($r=-0,30$, $p_2=0,040$) сыворотки. Известно, что ПТГ снижает выведение Са с мочой, усиливая его реабсорбцию [6]. Кцт снижает концентрацию Са и Р в крови за счёт угнетающего действия на остеокласты, а соответственно, – на костную резорбцию, способствует отложению Са в костной ткани за счёт деятельности остеокластов, снижает реабсорбцию и усиливает секрецию Р с мочой [6, 20, 21]. Не менее значима выявленная нами связь Р с Инс ($r=-0,32$, $p_2=0,005$), так как известно, что этот показатель в организме тесно сопряжён с углеводным обменом, отражением которого является уровень инсулинемии. Можно назвать обмен Р «углеводно-фосфорным», поскольку судьба фосфата зависит от катаболизма углеводов. При активации синтеза гликогена фосфаты перемещаются внутрь клеток, поэтому глюкоза, Инс, богатая сахарами пища стимулируют поступление фосфат-анионов в клетки, снижая их содержание в крови [6, 16]. Инс также вызывает переход Mg из плазмы крови в клетки [6], что согласуется с установленной нами корреляцией этих показателей ($r=-0,31$, $p_2=0,008$).

Заключение

Таким образом, полученный нами результат свидетельствует о жёсткой гомеостатической детерминированности уровней минералов, низкой диагностической значимости их отклонений в выявлении нарушений костного формирования у детей с хроническими аллергическими заболеваниями, что согласуется с позицией ряда исследователей. Вместе с тем, вопрос требует дальней-

шего изучения ввиду противоречивости результатов других исследований.

Литература

1. Баранова, И.А. Бронхиальная астма и остеопороз / И.А. Баранова // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 22. – С. 1229-1234.
2. Богатырова, А.О. Клиническое значение оценки минеральной костной плотности у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / А.О. Богатырова ; Гос. учреждение Науч. центр здоровья детей Рос. акад. мед. наук. – М., 2003. – 23 с.
3. Витаминно-минеральная коррекция костного метаболизма у детей / Л.А. Щеплягина [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2001. – № 4. – С. 43-46.
4. Громова, О.А. Значение дефицита кальция в педиатрии и пути его коррекции / О.А. Громова // Вопросы соврем. педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 82-87.
5. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков : справочник / В.Л. Лисс [и др.] ; под ред. Н.П. Шабалова. – М. : МЕД-пресс-информ, 2003. – 544 с.
6. Казимирко, В.К. Остеопороз : патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – 2-е изд., стереотип. – Киев : МОРИОН, 2006. – 160 с.
7. Кузнецова, Г.В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Г.В. Кузнецова ; Гос. учреждение Науч. центр здоровья детей РАМН. – М., 2009. – 25 с.
8. Маркеры костного ремоделирования у детей / С.Н. Храмцова [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 4. – С. 17-21.
9. Морфофункциональные особенности двенадцатиперстной кишки при остеопеническом синдроме у детей и подростков / С.М. Котова [и др.] // Терапевт. арх. – 1999. – № 2. – С. 40-44.
10. Нарушение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.А. Яблокова [и др.] // Вопросы соврем. педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 56-61.
11. Новиков, П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей : диагностика, лечение, профилактика / П.В. Новиков. – М. : Триада-Х, 2006. – 336 с.
12. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция) : пособие для врачей / Л.А. Щеплягина [и др.]. – М., 2005. – 40 с.
13. Показатели электролитов в крови и моче при остеопении у детей / Н.Н. Картамышева [и др.] // Современные проблемы профилактической педиатрии : сб. материалов VIII Конгр. педиатров России, Москва, 18-22 февр. 2003 г. / Союз педиатров России ; редкол.: А.А. Баранов [и др.]. – М., 2003. – С. 148.
14. Рузанова, Е.В. Особенности кальций-фосфорного метаболизма у детей с бронхиальной астмой / Е.В. Рузанова, О.Л. Тымчишин // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 137-139.
15. 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 [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2009. – 34 с.
16. Строев, Е.Ю. Эндокринология подростков / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов ; под ред. А.Ш. Зайчика. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2004. – 384 с.
17. Томашевская, В.А. Остеопения у детей с бронхиальной астмой / В.А. Томашевская, Л.А. Щеплягина, В.А. Ревякина // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 3. – С. 54-57.
18. Тюменцева, Е.С. Изменения содержания кальцийрегулирующих и гипофизарно-тиреоидных гормонов при бронхиальной астме у детей и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09, 14.00.36 / Е.С. Тюменцева ; НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН. – М., 2003. – 24 с.
19. Фаламеева, О.В. Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте на популяционном уровне : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.22 / О.В. Фаламеева ; Новосиб. НИИ травматологии и ортопедии Федер. агентства по высокотехнолог. мед. помощи. – Новосибирск, 2008. – 22 с.
20. Храмцова, С.Н. Гормональная регуляция костной минерализации. Сообщение 2 / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 1. – С. 37-40.
21. Храмцова, С.Н. Оценка уровня кальция и фосфора в прогнозировании остеопении у детей и подростков / С.Н. Храмцова // Обществ. здоровье и профилактика заболеваний. – 2007. – № 2. – С. 47-50.
22. Шевченко, С.Д. Остеопенический синдром у детей и подростков, больных сколиозом / С.Д. Шевченко, Т.А. Ермак // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 1. – С. 21-24.
23. Osteoporosis in childhood and adolescence / L.M.A. Campos [et al.] // J. Pediatr. (Rio J.). – 2003. – Vol. 79, № 6. – P. 481-488.
24. Slight decrease in bone mineralization in cow milk? sensitive children / E. Hidvegi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36, № 1. – P. 44-49.

Поступила 06.05.10