

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО ОБМЕНА В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Т.М.Ивашикина, к.м.н., Т.Н.Котова, к.м.н., П.Ш.Омарова, Ю. В.Хлѣхлина, В. С. Берестовская, к.м.н., Т. С.Понкратова

Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург;

Детская поликлиника №121, Москва;

Кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования;

Отделение диагностики ЗАО «Рош-Москва»

Исследования, проводимые под эгидой Десятилетия костей и суставов, объявленного Всемирной организацией здравоохранения, позволили значительно расширить знания по особенностям обмена костной ткани. Актуальность проблемы обусловлена тем, что остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета, а частота переломов, связанных с остеопорозом, во всем мире имеет тенденцию к увеличению.

Появляется всё больше данных, свидетельствующих о связи этиопатогенеза остеопороза взрослых с особенностями формирования и минерализации костного скелета у детей. Нарастание практического интереса к данной проблеме ознаменовано тем, что именно в детстве закладывается та прочность скелета, а в пубертате эффективно накапливается такая пиковая масса, от которой впоследствии во многом зависит устойчивость к переломам на протяжении всей жизни. Изучение обмена костной ткани в детском и подростковом возрасте требует особого внимания ввиду того, что у детей в физиологических условиях процессы роста сочетаются с постоянным положительным балансом костной ткани. Однако исследований, отражающих изменения и нарушения обмена в костной ткани в различных возрастных группах у детей, крайне мало.

Использование метода количественной компьютерной томографии позволяет получить объемные, а не плоскостные характеристики кости, отдельно оценить с высокой точностью состояние как кортикальной, так и трабекулярной части исследуемого участка кости. Однако, ввиду относительно большой лучевой нагрузки и дороговизны исследования, применение метода в педиатрической практике ограничено. В то же время литература насыщена публикациями о применении сывороточных маркеров костного обмена во взрослой популяции. Ограничением для использования костных маркеров в педиатрии является недостаток нормативно-справочной информации, поскольку особенности развития и адаптационные реакции, свойственные растущему организму, могут существенно затруднять интерпретацию количественных показателей.

В настоящее время многие ведущие производители предлагают тест-системы, позволяющие определять концентрацию отдельных маркеров костной ткани в крови. Диагностическое отделение компании «F.Hoffman-La Roche» для оценки костного обмена предлагает панель тестов, позволяющих проводить определение в сыворотке крови паратиреоидного гормона (ПТГ), продукта деградации коллагена I типа: карбокси-терминального телопептида (β -isomerized carboxy-terminal crosslinking region of collagen

type I – β -Cross Laps), общего аминотерминального пропептида проколлагена 1 типа (N-terminal propeptide of type I collagen – P1NP) и N-MID-фрагмента остеокальцина (аминокислоты 1-43 интактной формы остеокальцина – N-MID). Соответствующие тест-системы предназначены для электрохемилюминесцентных анализаторов линии Elecsys и Cobas, а также иммунохимического блока системы Modular – E 170.

Данное исследование направлено на установление физиологических значений показателей костного обмена в сыворотке крови здоровых детей обоего пола от рождения до 18 лет в Москве и Санкт-Петербурге.

Материал и методы

Образцы крови получали в ходе диспансерного обследования в Консультативно-диагностическом центре для детей Санкт-Петербурга и детской поликлинике №121 города Москвы в период с апреля по октябрь 2007 года в соответствии со стандартными требованиями по сбору образцов. Выбор сезонного промежутка для проведения исследования связан с тем, что содержание костных маркеров зависит от географической широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. В частности, были выявлены сезонные колебания концентрации витамина D, паратиреоидного гормона и маркеров костного ремоделирования у 55 здоровых лиц в ходе 2-летнего исследования.

Для выполнения данного исследования были использованы образцы сыворотки крови после определения в ней набора стандартных лабораторных тестов, гормонов тиреоидной группы, гормонов коры надпочечников и ряда других показателей, предписанных при проведении диспансерного обследования. Образцы сыворотки для определения костных маркеров хранили при -20°C до использования без размораживания. В работе использовали образцы крови практически здоровых детей, у которых перечисленные выше лабораторные параметры укладывались в соответствующие нормативные диапазоны. Все обследованные дети были разделены на группы в соответствии с полом и возрастными категориями.

Определение концентрации костных маркеров проводили на анализаторе Elecsys 2010. В основе определения всех анализируемых костных маркеров лежит принцип электрохемилюминесценции с использованием специфических моноклональных антител с системой стрептавидин-биотин. В качестве метки во всех тест-системах применяется рутениевый комплекс: трис(2,2'-бипиридил)-рутений(II).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6,0 (Stat Soft, 2001), Primer (США) с использованием вариационной статистики и корреляционного анализа. При статистической обработке рядов данных экстремальные значения были исключены из дальнейшего анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Абсолютные значения костных маркеров в сыворотке здоровых детей от рождения до 18 лет опубликованы в журнале «Лабораторная диагностика. Терра медика» 2008, №3, С. 1520. 1.

Динамика паратиреоидного гормона в крови у здоровых детей. Паратиреоидный гормон исходно представлен в виде препаратиреоидного гормона, состоящего из 115 аминокислот, который в течение 1 минуты превращается в паратиреоидный гормон, содержащий 90 аминокислот. Из препаратиреоидного гормона, в свою очередь, образуется биологически активный паратиреоидный гормон, составленный 84 аминокислотами (ПТГ 1-84), который определяется в кровотоке. ПТГ вместе с витамином Д и остеокальцином осуществляет мобилизацию кальция и фосфатов из костной ткани, повышает захват кальция в тонком кишечнике и экскрецию фосфатов почками. Постоянство уровня кальция в крови обеспечивается взаимодействием между паратгормоном и кальцитонином.

Динамика содержания паратгормона в крови здоровых детей от рождения до 18 лет по медианам представлена на рис. 1. Поскольку между возрастными группами в категории до 14 лет были получены достоверные различия: 0-4 года и 5-8 лет ($p < 0,05$), 5-8 лет и 9-10 лет ($p < 0,02$), 9-10 лет и 11-12 лет ($p < 0,05$), 11-12 лет и 13-14 лет ($p < 0,001$), они представлены отдельными категориями. В возрастной группе 15-16 лет различия по полу носили достоверный характер ($p < 0,05$), концентрация ПТГ у мальчиков 15-16 лет выше, чем у девушек того же возраста. К 17-18 годам значения становятся схожими.

Значения паратгормона, характерные для взрослой популяции (15-65 пг/мл), достигаются юношами и девушками к 15-16 годам, в более раннем возрасте концентрация паратгормона так же находится в пределах взрослого диапазона.

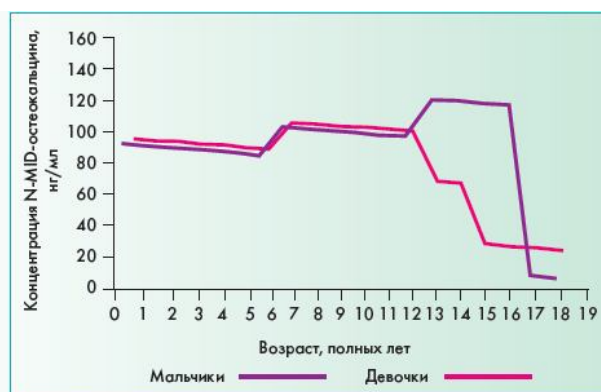
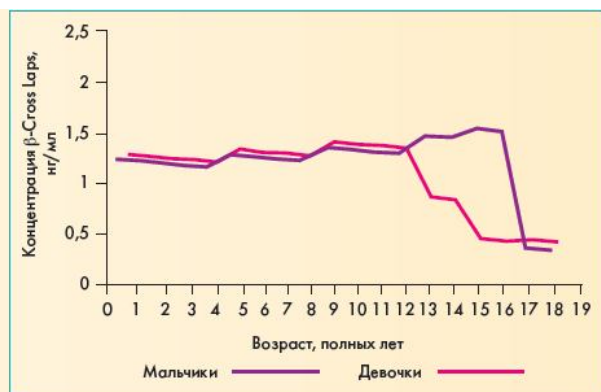
2. *Динамика карбокси-терминального телопептида коллагена I типа в крови здоровых детей.*

3. *Динамика общего аминокислотного пропептида проколлагена I типа в крови здоровых детей в зависимости от пола и возраста.*

Изменения медианы концентрации P1NP в крови у здоровых детей от рождения до 18 лет представлены на рис. 3. Статистическая обработка данных в возрастных группах от рождения до 9 лет не выявила половых различий, поэтому данные P1NP отражены для объединенных возрастных групп. Максимальная концентрация P1NP наблюдается в младенчестве, снижается в возрасте 3-4 лет и возрастает к 5-6 годам. Начиная с 9-летнего возраста, имеются статистические отличия во всех возрастных группах в зависимости от пола ребёнка. Изменение концентрации аминокислотного пропептида проколлагена I типа среди молодых характеризуется чередованием периодов её подъёма и снижения. У мальчиков 9-10 лет и 15-16 лет отмечается существенное уменьшение содержания P1NP по сравнению с более ранним и более поздним возрастами. Наиболее резкое снижение этого костного маркера происходит в возрасте 17-18 лет. У девушек подобной закономерности не отмечено. Содержание P1NP снижается с 9-10 летнего возраста с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$), достигая минимальных значений к 17-18 летнему возрасту. Можно отметить, что уменьшение концентрации P1NP у девушек происходит быстрее, чем у юношей. Начиная с 11-12 лет содержание P1NP в группах

молодых девушек в 1,5-3 раза превышают аналогичные возрастные значения среди молодых людей.

4. Динамика N-MID-остеокальцина в крови здоровых детей в зависимости от пола и возраста. Медиана концентрации N-MID-остеокальцина у здоровых детей до 18 лет в зависимости от пола и возраста представлена на рис. 4. Статистическая обработка данных в возрастных группах от рождения до 12 лет не выявила половых различий, в связи, с чем результаты определения N-MID-остеокальцина приведены для объединенных возрастных групп. Увеличение содержания N-MID-остеокальцина между детьми от рождения до 6 лет и группой 7-12 лет является статистически достоверным ($p < 0,05$). Наибольшие значения данного костного маркера среди юношей приходятся на возраст 13-16 лет, значительное снижение N-MID-остеокальцина происходит только к 17-18 годам ($p < 0,001$). У девушек концентрация N-MID-остеокальцина постепенно снижается с 13 летнего возраста. Наблюдаются статистически достоверные различия отличия в зависимости от пола среди 13-16-летних мальчиков и 13-14-летних девочек ($p < 0,05$).



Обсуждение

Костная система претерпевает возрастные изменения, которые начинаются со 2-го месяца внутриутробного развития и продолжаются в течение всей жизни. Возможно, что интенсивные ростовые процессы у детей за счёт диссоциации между темпами роста скелета и уровнем предобеспеченности кальцием, могут приводить к развитию остеопении или даже остеопороза. По результатам исследований Л.А. Щеплягиной и Т.Ю. Моисеевой, у детей в возрасте с 5 до 16 лет минеральная плотность костной ткани

возрастает в 3 раза, с 10 до 16 лет – на 34,6-39,7%, а к 18 годам во многих участках скелета она достигает пиковой костной массы. В то же время использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявило у практически здоровых детей в возрасте от 5 до 16 лет различную степень снижения минеральной плотности кости у 10-30%, а у подростков в возрасте 15-18 лет обнаружило остеопению у 44% обследованных.

По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют об остеопении или асимптоматическом остеопорозе среди подростков. Наши результаты, полученные при установлении физиологических значений комплекса костных маркеров у здоровых детей от рождения до 18 лет, позволили выявить промежутки, характеризующиеся наиболее высокой интенсивностью костного обмена. Для мальчиков это возраст 5-8 и 15-16 лет, для девочек 5-8 летний возраст так же уязвим, однако пубертатный период обладает выраженным положительным действием на костный метаболизм.

Скачок роста, который наблюдается в пубертате, зависит от присутствия половых гормонов. Для нормальной минерализации костей и закрытия эпифизов необходим эстроген. У девушек в 9-11 лет отмечается возрастание P1NP, концентрация которого характеризует процесс формирования коллагена 1 типа не только в костной ткани, но и интенсификацию анаболических процессов, связанных с пробуждением гонадной оси. Увеличение роста обычно служит первым физикальным проявлением пубертатного взрыва и наблюдается в среднем в возрасте 9-10 лет. Ростовой скачок обычно достигает максимума перед менархе, которое происходит примерно в возрасте 12-13 лет, что находит своё отражение в снижении маркера резорбции (β -Cross Laps) и маркера ремоделирования (P1NP) с 13-летнего возраста. Таким образом, эти возрастные изменения свидетельствуют о запуске протективного эффекта эстрогенов на процесс ремоделирования костной ткани.

У людей с дефектом фермента, катализирующего процесс ароматизации, необходимого для образования эстрогена или функционального рецептора эстрогена, минерализация костей недостаточна, вследствие чего не происходит закрытия эпифизов, и линейный рост продолжается в период половой зрелости. Важность эстрогена для развития костей у мужчин подчёркивается обнаружением аномалий развития костей (например, сниженная минерализация и нарушение закрытия эпифизов) у здоровых в других отношениях мужчин с мутацией гена эстрогенового рецептора. У мальчиков возрастание P1NP, предшествующее началу полового созревания, наблюдается в 13-14 лет, а пик содержания β -CrossLaps и MID-остеокальцина приходится на 15-16 лет. Снижение этих маркеров к 17-18 годам говорит о завершении формирования репродуктивной оси.

Данная работа отражает гармоничность динамики поведения костных маркеров в процессе ремоделирования (сочетание формирования и резорбции костной ткани) и интенсивного роста.

Таким образом, выявленные закономерности поведения костных маркеров в процессе роста и развития ребенка имеют значение для дифференциальной диагностики транзиторных физиологических и патологических изменений у детей и подростков, обоснования принципов и оценки эффективности профилактики остеопении и

остеопороза особенно в условиях значительной распространенности факторов риска, нарушающих возрастные закономерности накопления и минерализации костной массы.

Выводы

1. В детском и подростковом возрасте концентрация сывороточных маркеров костного метаболизма значительно выше, чем у взрослых.
2. Изменение содержания костных маркеров в крови детей и подростков согласовывается со скоростью роста и особенностями функционирования репродуктивной оси.
3. Использование комплекса костных маркеров, включающих индикаторы костного ремоделирования (N-MID-остеокальцин), резорбции (β -CrossLaps), и костеобразования (P1NP) позволяет установить тип костного обмена, что невозможно при использовании только костной денситометрии и/или только маркера резорбции.
4. Необходимы комплексные исследования для установления характера остеопении в зависимости от вида костного обмена в подростковом возрасте и выявления групп для проведения активной профилактики переломов.