

Изменение минеральной плотности кости у детей с нефротическим синдромом после длительных курсов глюкокортикоидной терапии

Е.Н. Кулакова¹, Т.Л. Настаушева¹, А.П. Швырев², В.П. Ситникова¹, Т.А. Масневская²

¹ ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава»

² ГУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»

The change in bone mineral density in children with nephrotic syndrome after long-term steroid treatment

E.N. Kulakova¹, T.L. Nastausheva¹, A.P. Shvirjov², V.P. Sitnikova¹, T.A. Masnevskaja²

¹ Burdenko Voronej State Medical Academy, Russian Federal Health Agency

² Voronej Region Clinical children Hospital № 1

Ключевые слова: нефротический синдром, минеральная плотность кости, глюкокортикоиды, дети, двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Целью исследования явилось определение минеральной плотности кости (МПК) у детей и подростков с нефротическим синдромом (НС) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Обследовано 30 пациентов в различные периоды заболевания. Получены следующие показатели: костный минеральный компонент (КМК) – 29,6 (19,4; 41,9) г [Me (25%; 75%)]; костная минеральная плотность (КМП) – 0,86 (0,69; 1,08) г/м² [Me (25%; 75%)]; Z-критерий – –0,5 (–2,3; –1,05; 0,02; 1,3) [Me (min; 25%; 75%; max)]. У большинства пациентов (28/30) Z-критерий имел уровень > –2 SD. Снижение МПК по сравнению с нормой для данного возраста (Z-критерий ≤ –2 SD) установлено только у двух подростков. Группу риска со сниженным МПК (Z-критерий ≤ –1SD, но > –2SD) составили 26,7% пациентов (8/30). Переломов, клинически значимых для диагностики остеопороза, выявлено не было. Установлена значимая положительная корреляция КМП и КМК с возрастом ($r = 0,916$, $p = 0,0001$; $r = 0,868$, $p = 0,001$ соответственно). В группе пациентов с Z-критерием ≤ –1 SD статистически значимо преобладала гормонозависимость по сравнению с пациентами, у которых значение Z-критерия превышало –1 SD ($p = 0,026$). Достоверной корреляционной связи Z-критерия с возрастом пациентов и основными показателями физического развития (масса тела, рост, индекс массы тела, SDS роста) не выявлено. Не установлено статистически значимой корреляции Z-критерия с длительностью ГК-терапии и кумулятивной дозой глюкокортикоидов. В результате кластерного анализа выявлены 4 группы. Пациенты, имеющие максимальные значения Z-критерия, достоверно отличались от представителей остальных кластеров длительностью периода после отмены глюкокортикоидов и регулярностью профилактического приема препаратов витамина D и кальция. Таким образом, не установлено диагностически значимого снижения МПК у большинства пациентов с НС. Гормонозависимость может рассматриваться как фактор риска снижения МПК. Установлена зависимость между МПК и регулярным профилактическим приемом препаратов витамина D и кальция у детей с НС.

The aim of the study was evaluation of bone mineral density (BMD) in children and adolescents with nephrotic syndrome (NS). Lumbar spine BMD was measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in 30 patients with NS. The data were expressed as medians (Me) and 25th and 75th centiles and were analyzed with non-parametric tests using SPSS-13 for Windows software. The BMD Z-score was –0,5 (–2,3; –1,05; 0,02; 1,3) [Me (min; 25th; 75th; max)] SD. Low BMD compared to normal value for the same age (BMD Z-score less than or equal to –2 SD) was found in 2 adolescents. Non-severe decrease in BMD (Z-score less than or equal to –1 SD, but above –2 SD) was found in 26,7% (8/30) patients. There was a significant correlation between BMD and patients age ($r = 0,868$, $p = 0,001$) and between BMC and age ($r = 0,916$, $p = 0,0001$). Patients with decreased BMD had steroid dependence ($p = 0,026$) more often than patients with the Z-score above –1 SD. We divided our patients into 4 groups according to cluster analysis. The cluster group of patients with maximum Z-score had minimal period after cessation of steroid therapy and regular prophylactic therapy with low-dose vitamin D plus calcium. No correlation was found between BMD Z-score and duration of steroid treatment or cumulative prednisolone exposure. Our results show that BMD is not significantly decreased in children with NS. Steroid dependence is a risk factor for decrease in BMD. Regular prophylactic with low-dose of vitamin D plus calcium can prevent osteoporosis in children with NS.

Key words: nephrotic syndrome, bone mineral density, corticosteroids, children, dual energy X-ray absorptiometry.

Телефон: 8-910-738-60-26. Кулакова Елена Николаевна
E-mail: Zaycev.e@mail.ru

Введение

Остеопороз, индуцированный приемом глюкокортикоидов (ГК-индуцированный), является самой частой формой лекарственного остеопороза и одним из главных лимитирующих факторов в использовании глюкокортикоидов (ГК) [2, 8, 10]. Остеопороз – заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: костной минеральной плотности (костной массы) и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) [7, 11].

Для оценки состояния костной ткани в настоящее время используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), которая является стандартным методом диагностики остеопороза и низкой костной минеральной плотности при сканировании центрального скелета (позвоночника) у взрослых и детей [7, 11, 14, 17, 23]. Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются:

- костный минеральный компонент (КМК) – bone mineral content (BMC) – показывает количество минерализованной ткани (в г) при сканировании костей;
- минеральная плотность кости (МПК) – bone mineral density (BMD) – оценивает количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (в г/см²).

В современной клинической практике индивидуальная BMD сравнивается с референтной базой данных с последующей оценкой с использованием T- и Z-критериев. T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Z-критерий – это количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста и пола [7]. В детском возрасте BMD оценивается только по Z-критерию. В рекомендациях Международного общества по клинической денситометрии отмечено, что показатели BMD и BMC по данным DXA у детей и подростков могут быть оценены как низкие только при Z-критерии ≤ -2 SD в соответствии с возрастом и полом ребенка [14, 17, 22, 33, 34]. Диагноз остеопороза у пациентов от 5 до 19 лет должен основываться не только на низких значениях BMD и BMC, но и включать анамнез одного или более клинически значимых переломов, к которым относятся один перелом длинной трубчатой кости при низком уровне травмы и/или компрессионный перелом позвоночника и/или два и более перелома длинных трубчатых костей при высоком уровне травмы [17]. Термин «остеопения» в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии не должен использоваться при анализе результатов DXA у детей и подростков [17, 33, 34]. Для комплексной оценки результатов денситометрического обследования в отдельных странах, в том числе в России, разработаны таблицы перцентильного распределения показателей BMC (г) и BMD (г/см²) с учетом возраста и пола детей [12, 30].

Установлено, что терапия системными ГК приводит к быстрому снижению МПК. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год терапии, достигая 30% в первые 6 месяцев лечения [7]. Как правило, ГК-остеопороз поражает центральные отделы скелета (позвоночник, кости таза, ребра) и постепенно распространяется на периферические кости (кости, стопы и др.) [9]. Отмечена выраженная корреляция между кумулятивной дозой системных ГК и

уменьшением МПК позвоночника [7, 29], а также между дозой препарата и риском развития переломов [7]. Однако даже минимальные дозы ГК – 2,5 мг/сут в эквиваленте к преднизолону (ПР) – могут оказывать нежелательное воздействие на метаболизм костной ткани, способствовать снижению костной массы и повышать риск переломов [7, 10]. Таким образом, доказано, что системный прием ГК более 3 месяцев является одним из ключевых факторов риска остеопороза (уровень доказательности «А») [7]. Данное заключение основано на результатах исследований, соответствующих принципам «доказательной медицины», в которых, однако, принимали участие преимущественно взрослые пациенты. Таким образом, определение, эпидемиология, диагностика, принципы профилактики и лечения ГК-индуцированного остеопороза у взрослых имеют хорошую доказательную базу, которая, безусловно, не может быть полностью использована при ведении пациентов детского возраста [16]. Следовательно, требуются дополнительные исследования для определения риска развития и разработки стратегии профилактики и лечения ГК-остеопороза у детей [16, 20].

Цель. Осуществить поперечное аналитическое исследование по изучению костной минеральной плотности поясничного отдела позвоночника у детей и подростков с НС.

Материалы и методы

Для оценки костной минеральной плотности использовалось денситометрическое исследование методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) – на остеоденситометре Lunar Prodigy Advance (General Electric Healthcare, USA), оснащенный компьютерной детской программой. Денситометрия осуществлялась в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) с определением показателей минерализации костной ткани: BMC и BMD. Индивидуальная BMD сравнивалась с референтной базой данных прибора. Последующая оценка осуществлялась с использованием Z-критерия. Обследовано 30 пациентов с НС, дебютировавшим до 10-летнего возраста, с различной длительностью и периодом заболевания. Исследование проведено на базе рентгенологического отделения Воронежской областной клинической больницы № 1.

Статистическая обработка материала выполнена в программе SPSS 13,0 for Windows. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При распределении признаков, отличном от нормального, использовались непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), размаха (min; max) и интерквартильного размаха (25%; 75%). Изучение различий в группах проводилось с использованием критерия Манна–Уитни для количественных признаков, критерия χ^2 и двустороннего варианта точного критерия Фишера для качественных признаков. Для изучения корреляционных взаимоотношений использован непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определялось при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В процессе последующего опроса пациентов и/или их

родителей методом интервью установлены дополнительные анамнестические данные, необходимые для оценки факторов риска снижения МПК и угрозы развития остеопороза (табл. 2).

Клинически значимых для диагностики остеопороза переломов, определяемых в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии, выявлено не было. Результаты денситометрического исследования методом DXA у пациентов с НС представлены в табл. 3.

У большинства пациентов (28/30) Z-критерий имел уровень > -2 SD, который по рекомендации Международного общества по клинической денситометрии должен расцениваться как ожидаемый в соответствии с хронологическим возрастом. Снижение МПК в соответствии с хронологическим возрастом (Z-критерий ≤ -2 SD) установлено у двух подростков, которые обследованы в периоде стойкой (более 5 лет) клинико-лабораторной ремиссии НС. У одного пациента течение НС характеризовалось частыми рецидивами на фоне гормонозависимости, у второго – отсутствием рецидивов. Однако у обоих больных на фоне курса ГК-терапии более 5 лет назад определялись рентгенологические признаки остеопороза. Несмотря на низкие значения

МПК, пациенты не имели в анамнезе клинически значимых переломов, следовательно, в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии, остеопороз в группе обследованных пациентов не был диагностирован ни в одном случае. Группу риска по снижению МПК (Z-критерий ≤ -1 SD, но > -2 SD) составили 26,7% пациентов (8/30).

По данным денситометрии, костный минеральный компонент (ВМС) и костная минеральная плотность (ВМД) сохраняли значительную положительную корреляционную связь с возрастом пациентов (коэффициент корреляции Спирмена = 0,916 при $p = 0,0001$; коэффициент корреляции Спирмена = 0,868 при $p = 0,0001$ соответственно) (рис. 1, 2).

Для последующего анализа в структуре настоящего исследования в зависимости от значения Z-критерия пациенты разделены на 2 группы: с Z-критерием > -1 SD и ≤ -1 SD, последние из которых имели низкие и пограничные значения костной минеральной плотности. При сравнении указанных групп пациентов по признакам, представленным в табл. 1 и 2, статистически значимые различия установлены только по частоте ранее диагностированного остеопороза методом рентгенографии и по частоте ГЗНС с преобладанием обоих показателей у пациентов второй группы (при использовании двустороннего варианта точного критерия Фишера $p = 0,030$ и $p = 0,026$ соответственно).

Не выявлено достоверной корреляционной связи Z-критерия с возрастом пациентов при денситометрии и основными показателями физического развития (масса тела, рост, индекс массы тела, SDS роста). Не установлено статистически значимой корреляционной связи Z-критерия с основными показателями ГК-терапии, такими, как длительность терапии преднизолоном, кумулятивная доза ПР, кумулятивная доза МП, возраст начала терапии и продол-

Таблица 1
Клинико-анамнестическая характеристика группы пациентов с НС к дате проведения денситометрического исследования

Показатель		Характеристика
Пол	муж. (%; абс. число)	60% (18/30)
	жен. (%; абс. число)	40% (12/30)
Возраст / Ме (min; 25%; 75%; max)		13,5 (5,3; 9,8; 17,2; 22,4) года
Рост / Ме (25%; 75%)		156,5 (137,2; 164,0) см
SDS роста / Ме (min; 25%; 75%; max)		0,3 (-1,8; -0,5; 0,7; 1,8)
Масса тела / Ме (25%; 75%)		46,0 (31,7; 59,0) кг
Индекс массы тела / Ме (min; 25%; 75%; max)		19,0 (13,8; 17,5; 23,2; 30,5)
Возраст дебюта НС / Ме (25%; 75%)		3,0 (2,1; 5,6) года
Особенности течения НС и гормонального ответа	ЧРНС (%; абс. число)	40,0% (12/30)
	ГЗНС (%; абс. число)	23,3% (7/30)
	ГРНС (%; абс. число)	13,3% (4/30)
Общая длительность ГК-терапии / Ме (25%; 75%)		503,0 (180,7; 923,7) дня
Кумулятивная доза преднизолона / Ме (25%; 75%)		11 941,9 (3870,0; 18 998,1) мг
Пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) в анамнезе (%; абс. число)		36,7% (11/30)
Общее количество пульсов МП у пациентов, получавших пульс-терапию / Ме (25%; 75%)		9,0 (8,0; 16,0) пульса
Кумулятивная доза МП у пациентов, получавших пульс-терапию / Ме (25%; 75%)		4080,0 (3540; 7500) мг
Пациенты, получавшие ГК-терапию при проведении денситометрии (%; абс. число)		16,7% (5/30)
Период после отмены ГК-терапии / Ме (25%; 75%)		3,0 (0,6; 9,1) года
Пациенты в периоде кл.-лаб. ремиссии НС (%; абс. число)	>5 лет	36,7% (11/30)
	>1 года, но <5 лет	16,6% (5/30)

Таблица 2
Анамнестические данные пациентов, обследованных методом DXA

Показатель	Частота
Пациенты с регулярным приемом препаратов витамина D и кальция на фоне ГК-терапии (%; абс. число)	16,7% (5/30)
Пациенты, ежедневно употребляющие молочные продукты (%; абс. число)	53,3% (16/30)
Пациенты, употребляющие 200 и более мл молока ежедневно (%; абс. число)	33,3% (10/30)
Пациенты, подвергшиеся активной инсоляции в предшествовавший летний период (%; абс. число)	40% (12/30)
Пациенты с остеопорозом в анамнезе (по данным Rtg-исследования) (%; абс. число)	10% (3/30)
Пациенты, имеющие в анамнезе переломы трубчатых костей (%; абс. число)	20% (6/30)

Таблица 3
Показатели DXA поясничного отдела позвоночника (L2-L4) у обследованных пациентов

Показатель	Результат
ВМС / Ме (25%; 75%)	29,6 (19,4; 41,9) г
ВМД / Ме (25%; 75%)	0,86 (0,69; 1,08) г/м ²
Z-критерий / Ме (min; 25%; 75%; max)	-0,5 (-2,3; -1,05; 0,02; 1,3)

жительность периода после отмены ГК, что потребовало осуществления кластерного анализа, в результате которого пациенты разделены на 4 группы (табл. 4).

Кластерный анализ позволил провести более детальное изучение возможных причин снижения МПК у детей с НС.

Пациенты 1-го и 2-го кластера (рис. 3) имели Z-критерий ≤ -1 SD по данным DXA, однако группы достоверно отличались по особенностям течения НС и кумулятивным дозам ГК.

Все пациенты 1-го кластера имели ГЗНС, что отличало их от представителей 2-го кластера, среди которых гормонозависимости не было установлено ни в одном случае (достоверность различия подтверждена двусторонним вариантом точного критерия Фишера, при использовании которого $p = 0,008$). Пациенты 1-го кластера перенесли большее количество рецидивов НС (критерий Манна–Уитни, $p = 0,016$), что потребовало более интенсивной стероидной терапии, как по длительности (критерий Манна–Уитни, $p = 0,009$), так и по кумулятивной дозе (критерий Манна–Уитни, $p = 0,009$). Следовательно, ГК-индуцированный генез снижения МПК у пациентов 1-го кластера не вызывает сомнений. Низкие и пограничные значения Z-критерия у представителей 2-го кластера имеют, по-видимому, многофакторный генез и могут быть также связаны с индивидуальной повышенной чувствительностью к ГК, частично это может быть подтверждено анамнезом больного 2-го кластера, у которого в дебюте НС после 3 недель терапии преднизолоном в связи с болевым

синдромом методом рентгенографии был диагностирован остеопороз. Несмотря на длительный период после отмены ПР, к подростковому периоду у пациента восстановления МПК не произошло, в настоящее время по данным DXA сохраняется снижение МПК со значением Z-критерия, равным $-2,2$ SD. Важно отметить, что все больные с НС, у которых в анамнезе на фоне ГК-терапии рентгенологически определялся остеопороз, имели достоверно меньшие значения Z-критерия по сравнению с пациентами без отягощенного анамнеза (критерий Манна–Уитни, $p = 0,017$) вне зависимости от кумулятивной дозы ПР, общей продолжительности гормональной терапии и длительности периода после отмены ГК. Следовательно, рациональная профилактика снижения МПК у детей на фоне ГК-терапии может быть более эффективна, чем последующие лечебные мероприятия.

Наибольший интерес представляет сравнение 1-го и 3-го кластера (рис. 3), пациенты которых достоверно не отличались по продолжительности стероидной терапии и кумулятивным дозам ПР и МП (критерий Манна–Уитни, $p = 0,602$, $p = 0,251$, $p = 1,0$ соответственно), но имели статистически значимые различия результатов DXA. У пациентов 1-го кластера установлены достоверно меньшие значения Z-критерия (критерий Манна–Уитни, $p = 0,009$) по сравнению с представителями 3-го кластера, у которых на фоне рациональной профилактики значения Z-критерия превышали -1 SD. Данные группы отличались по регуляр-

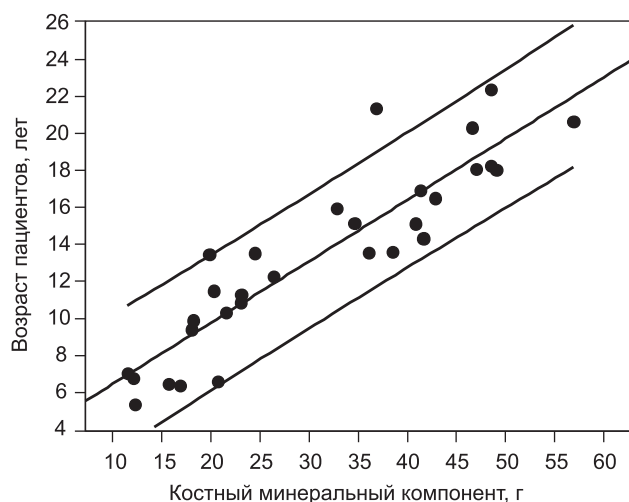


Рис. 1. Костный минеральный компонент (КМК) по данным DXA в зависимости от возраста пациентов

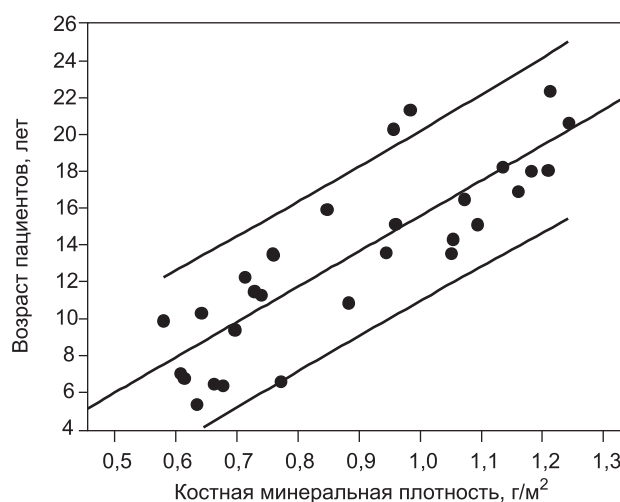


Рис. 2. Костная минеральная плотность (КМП) по данным DXA в зависимости от возраста пациентов

Таблица 4

Клинико-anamнестические показатели и результаты DXA групп пациентов, сформированных в результате кластерного анализа

Признак	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Z-критерий -1 SD (%)	100%	100%	0%	0%
Z-критерий / Ме (25%; 75%)	$-1,2$ SD ($-1,8$; $-1,0$)	$-1,7$ SD ($-2,0$; $-1,1$)	$0,2$ SD ($-0,2$; $0,7$)	$-0,4$ SD ($-0,5$; 0)
Кумулятивная доза ПР / Ме (25%; 75%)	26 340,5 мг (17 636,9; 49 781,0)	6752,5 мг (3022,5; 11 033,7)	18 797 мг (12 921,2; 22 945,0)	6972,5 мг (2180,0; 12798,7)
Гормонозависимость (%)	100%	0%	40%	0%
Регулярный прием препаратов витамина D и кальция (%)	0%	0%	100%	0%
Период после отмены ПР / Ме (25%; 75%)	2,8 года (0,6; 6,2)	6,3 года (1,5; 9,3)	0,4 года (0; 0,7)	6,8 года (1,4; 12,0)

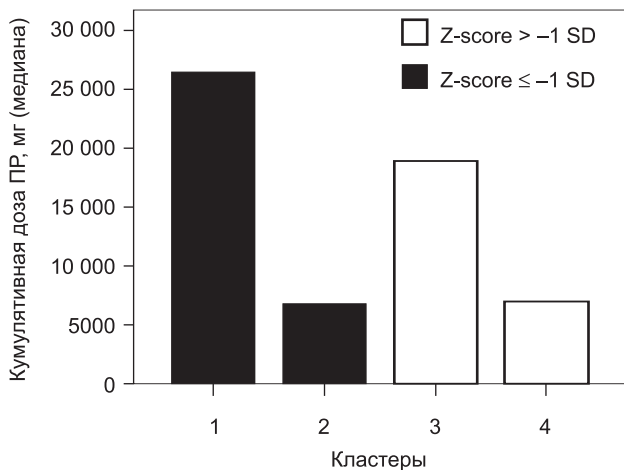


Рис. 3. Кумулятивные дозы ПР и уровень Z-критерия у пациентов 4 кластеров

ности профилактического приема препаратов витамина D и кальция на фоне ГК-терапии, что подтверждено статистически (двусторонний вариант точного критерия Фишера, $p = 0,008$) (рис. 4).

Следовательно, при одинаковой интенсивности стероидной терапии больные с НС при регулярном профилактическом приеме препаратов витамина D и кальция (кластер 3) не имели низких и пограничных значений МПК в отличие от пациентов с нерегулярным приемом (кластер 1), у которых в 100% случаев установлено снижение МПК с Z-критерием от -1 SD до $-2,2$ SD. Важно отметить, что все пациенты с нерегулярным приемом препаратов витамина D и кальция вне зависимости от продолжительности стероидной терапии, кумулятивных доз ГК и периода после отмены гормональной терапии (кластер 1, кластер 2, кластер 4) имели более низкие значения Z-критерия по сравнению с представителями 3-го кластера (критерий Манна–Уитни, $p = 0,012$).

Пациенты 3-го кластера, имеющие максимальные значения Z-критерия, достоверно отличались от представителей остальных кластеров длительностью периода после отмены глюкокортикоидов (критерий Манна–Уитни, $p = 0,011$) (рис. 5).

Следовательно, пациенты с кратковременным периодом после отмены глюкокортикоидной терапии (не более 1 года) или на фоне преднизолонотерапии при регулярном профилактическом приеме препаратов витамина D и кальция имели более высокие значения костной минеральной плотности, чем пациенты в отдаленном периоде после отмены глюкокортикоидов, не получавшие профилактических курсов указанных лекарственных средств.

Кластер 4 представлен пациентами, которые находятся в периоде полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, стероидная терапия у которых характеризовалась непродолжительными курсами и небольшими кумулятивными дозами. У всех пациентов этого кластера выявлены средние значения Z-критерия МПК по данным DXA.

Обсуждение

До настоящего времени многие вопросы эпидемиологии остеопороза и остеопенических состояний в детском возрасте остаются неясными [3, 4, 13, 20]. Общеизвестно, что самым частым видом остеопороза у детей является

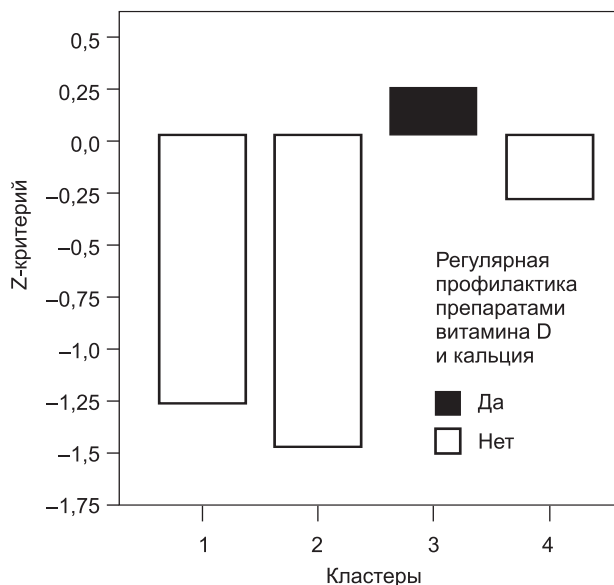


Рис. 4. Абсолютные значения Z-критерия у пациентов четырех кластеров в зависимости от регулярности профилактического приема препаратов витамина D и кальция

медикаментозный остеопороз, развившийся вследствие применения глюкокортикоидов. ГК-индуцированное поражение костной ткани у детей с нефропатиями преимущественно изучалось у пациентов после трансплантации почки. Итальянские ученые в течение 7-летнего катамнестического наблюдения установили статистически значимое снижение МПК у пациентов, получающих ГК (Z-критерий равен $-2,11 \pm 1,21$ SD), по сравнению с группой детей, у которых в качестве иммуносупрессивной терапии использовался только циклоспорин (Z-критерий = $-0,63 \pm 1,26$ SD) [15].

В ходе исследований по изучению ГК-индуцированного поражения костной ткани у детей с нефротическим синдромом (НС) получены противоречивые результаты. По мнению отечественных нефрологов, практически у всех детей с НС, получающих лечение ГК, развивается системный остеопороз, который является одним из наиболее серьезных побочных эффектов ГК-терапии у детей с НС [5]. В российском исследовании МПК поясничного отдела позвоночника у 131 ребенка с НС в возрасте от 5 до 16 лет методом DXA частота остеопении составила 84% при сравнении с референтной базой прибора, 71% – при стандартизации по возрасту и 55,7% – при стандартизации по росту детей [6]. Белорусскими учеными проведено изучение состояния костной ткани у мальчиков и юношей в возрасте от 6 до 16 лет с НС [1]. Все пациенты в этом исследовании получали ГК не менее 1 года за все периоды обострений (в среднем $2,96 \pm 2,36$ года), максимально 11 лет. Состояние костной ткани оценивалось по данным DXA. Группу сравнения составили 145 практически здоровых мальчиков и юношей. Достоверное снижение МПК поясничного отдела позвоночника (L2–L4) у детей с НС в сравнении с группой контроля отмечалось только в возрастные периоды 7–8 и 15–16 лет. Частота остеопении и остеопороза у детей 7–8 лет составила 66,67 и 11,11% соответственно, у подростков 15–16 лет остеопения выявлена в 41,67%, остеопороз в 33,33% случаев. Японские нефрологи установили, что,

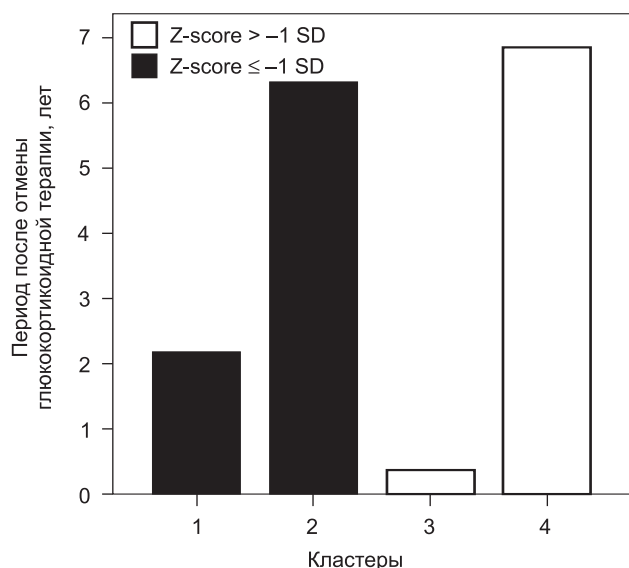


Рис. 5. Уровень Z-критерия у пациентов четырех кластеров в зависимости от длительности периода после отмены глюкокортикоидов

несмотря на профилактическое назначение витамина D у детей с НС, МПК снижается ниже рекомендуемых норм (средний показатель Z-критерия $-1,6$ SD при сравнении с соответствующими по возрасту показателями детей Японии) [28]. Итальянские ученые выявили достоверное снижение МПК у детей с НС по сравнению с группой контроля, степень которого достигала 30% от показателей здоровых детей, на фоне достоверной отрицательной корреляции МПК и кумулятивной дозы ГК [37]. В Египте после обследования 42 детей с первичным НС снижение МПК выявлено у 13 детей, из них у 6 Z-критерий имел значение ниже $-2,5$ SD [19]. В другом исследовании того же региона среди 37 детей с НС частота остеопении составила 48,7%, остеопороза – 18,9%. Снижение МПК преимущественно отмечалось у детей с гормонорезистентным НС (ГРНС), а также – с более поздним дебютом заболевания [38]. В результате обследования 39 иранских детей с НС в возрасте от 5 до 17 лет установлено, что в 64,8% случаев отмечалось снижение МПК поясничного отдела позвоночника (Z-критерий ниже $-2,0$ SD) при отсутствии достоверной корреляции между кумулятивной дозой ГК и результатами денситометрического обследования [35]. В Турции проведено РКИ по изучению эффективности профилактического назначения витамина D и препаратов кальция у детей с НС на фоне ГК-терапии в течение 2 месяцев. Эффективность вмешательства оценивалась по данным МПК без учета Z-критерия. Установлено снижение МПК на 4,6% в группе, получающей профилактическое лечение, и на 13% в группе контроля [18]. Канадскими нефрологами проведено крупное исследование в Индии по диагностике и профилактике остеопенических состояний у детей с НС [24–27]. При обследовании 100 детей снижение МПК (Z-критерий менее -1 SD) выявлено в 61% случаев. Значение Z-критерия ниже $-2,5$ SD выявлено у 22 пациентов. У детей с часто рецидивирующим НС (ЧРНС), гормонозависимым НС (ГЗНС) и ГРНС отмечалось достоверное снижение МПК (Z-критерий = $-1,65 \pm 1,35$) по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим течением заболевания (Z-критерий = $-1,08 \pm 1,0$). Установлены следующие факторы риска

развития остеопенических состояний у детей с НС: более старший возраст дебюта заболевания, низкое потребление кальция и высокая кумулятивная доза ГК.

В результате нашего исследования у большинства пациентов (28/30) Z-критерий имел уровень > -2 SD, который расценивается как ожидаемый в соответствии с хронологическим возрастом. Подобные результаты также получены исследователями из других стран. Французскими нефрологами установлено отсутствие снижения МПК поясничного отдела позвоночника у детей с ГЧНС без какого-либо профилактического лечения [36]. Оценка МПК осуществлялась с использованием DXA у детей со средней продолжительностью заболевания 3,17 года (от 0,16 до 10,5 года). Представляют интерес также работы американских ученых во главе с М.В. Leonard по изучению костной ткани у детей с НС на фоне длительной ГК-терапии, которые предложили изменить стандартную интерпретацию результатов DXA, исключив показатель BMD и Z-критерий, и впервые предположили наличие факторов устойчивости к развитию ГК-остеопороза у детей с НС [31, 32]. Данной группой ученых было предложено использование в качестве основного показателя DXA не BMD, а костного минерального компонента (ВМС), который определяется количеством минерализованной ткани (г) и не зависит от площади сканируемых позвонков. Проведено обследование 60 детей и подростков с НС. Пациенты имели следующие особенности терапии и течения заболевания: среднее число рецидивов $8,8 \pm 9,2$ (от 1 до 50), общая продолжительность стероидной терапии $53,5 \pm 43,6$ месяца (от 2,3 до 208,2 месяца), кумулятивная доза ПР $23\ 004 \pm 20\ 254$ мг (от 1524 до 87 556 мг). На момент обследования 78% пациентов получали ГК-терапию. Период после отмены ГК у 22% детей составил не более 10,6 месяца. Никто из пациентов не получал препаратов кальция и витамина D. Достоверных различий ВМС у пациентов с НС и у детей контрольной группы, соответствующей по возрасту, полу, стадии полового развития, расе, а также по площади сканируемых позвонков, выявлено не было [32]. Авторами предполагается, что у детей с гормоночувствительным вариантом НС отсутствует стойкая длительная системная воспалительная реакция, так как в большинстве случаев при назначении патогенетического лечения быстро достигается ремиссия заболевания, что и определяет нормальные результаты денситометрического обследования в отличие от пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, болезнью Крона, у которых выявлен значительный дефицит костной массы [31]. Мнение М.В. Leonard об устойчивости детей с ГЧНС к ГК-индуцированному поражению костной ткани поддерживает английский нефролог J. Cunningham, изучающий патогенез и возможности профилактики потери костной массы у пациентов с нефропатиями. Однако он обращает внимание на доказанную высокую частоту ГК-остеопороза у взрослых пациентов с НС [21].

Возможно, противоречивые результаты исследований по частоте ГК-индуцированного поражения костной ткани у детей с НС связаны также с территориальными и национальными особенностями, а также со сложившейся тактикой лечебных мероприятий, в том числе сопроводительной терапии и профилактики. Следовательно, необходимы сравнительные исследования по анализу результатов, полученных в различных регионах, что поможет открыть новые возможности профилактики и лечения данной патологии.

По мнению отечественных специалистов в области денситометрического исследования детей, Z-критерий не исключает ошибок в оценке МПК из-за разницы детских популяций, так как является расчетной величиной, получаемой в результате сопоставления КМП ($\text{г}/\text{см}^2$) обследуемого ребенка с тем же показателем референтной базы остеоденситометра. В связи с этим в Научном центре здоровья детей РАМН для более точной диагностики снижения МПК разработаны таблицы перцентильного распределения показателей КМК (г) и КМП ($\text{г}/\text{см}^2$) с учетом возраста и пола детей и подростков до 16 лет [12]. При использовании данных таблиц авторами рекомендуется выделять детей группы риска по снижению показателей МПК при значениях ВМС и/или КМП ниже 10-го перцентиля. При сопоставлении полученных результатов DXA с данными перцентильными таблицами выявлены значительные различия индивидуальных показателей ВМС и BMD у детей. В двух случаях при «очень низком» (ниже 3-го перцентиля) уровне ВМС установлены нормальные показатели BMD и, следовательно, Z-критерия. Известно, что методом DXA в результате сканирования поясничного отдела позвоночника (L2–L4) производится измерение двух величин: ВМС (содержание костного минерала, г) и агеа (сканируемая площадь позвонков L2–L4 (см^2), которая определяется в соответствии с шириной и высотой каждого позвонка). На основе этих величин рассчитывается показатель костной минеральной плотности ($\text{BMD} = \text{ВМС} / \text{агеа}, \text{г}/\text{см}^2$). Следовательно, при низком содержании костного минерала (ВМС) костная минеральная плотность (BMD) может соответствовать хронологическому возрасту, если определяется малая площадь позвонков. Возможно, низкие значения ВМС на фоне малой площади сканируемых позвонков являются результатом ГК-индуцированного нарушения остеогенеза и должны учитываться при оценке результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у детей с НС.

Трудности интерпретации результатов DXA у детей с нефропатиями отмечены во многих исследованиях. Для оптимизации оценки структуры костной ткани у детей с заболеваниями почек, особенно с задержкой роста, рекомендуется использовать количественную компьютерную томографию, которая до настоящего времени не получила широкого распространения и находится на стадии научных исследований. Однако доказано, что, по данным DXA, ВМС имеет значительную корреляционную связь с результатами количественной компьютерной томографии. Следовательно, для адекватной оценки степени ГК-индуцированного поражения костной ткани у детей с НС после длительных курсов стероидной терапии рекомендуется при анализе результатов DXA учитывать не только Z-критерий, но и сопоставлять показатели ВМС и BMD с региональными нормативами для выработки стратегии последующих профилактических мероприятий.

Таким образом, в данной статье представлены результаты поперечного аналитического исследования костной минеральной плотности у детей и подростков с НС, в результате которого не установлено диагностически значительного снижения показателя у большинства пациентов. Однако требуются дополнительные контролируемые продольные исследования для комплексной динамической оценки состояния костной ткани у детей с НС.

Литература

1. Байко С.В., Сукало А.В. Физическое развитие и состояние костной ткани у мальчиков и юношей с хроническими гломерулонефритами, длительно получавших глюкокортикостероиды // 6-й Российский кон-

- гресс по детской нефрологии: материалы конгресса. М., 2007. С. 46–47.
2. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М.: Адамант, 2002. 180 с.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
4. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа / Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2006. 48 с.
5. Длин В.В. Стероидный остеопороз у детей с гломерулонефритом: принципы лечения и профилактики // Педиатрическая фармакология. 2003. Т. 1. № 3. С. 31–34.
6. Картамышева Н.Н. Костное ремоделирование при хроническом гломерулонефрите у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / НИИ педиатрии ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН». М., 2007. 52 с.
7. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 176 с.
8. Ортопедия: национальное руководство / Под ред. С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 832 с.
9. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: рук. для практикующих врачей / Н.А. Мухин [и др.] / Под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтерра, 2006. Т. 13. 896 с.
10. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук. для практикующих врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. Т. 3. 507 с.
11. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
12. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): рук. для врачей в 2 т. / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Т. 2. 464 с.
13. Чумакова О.В., Картамышева Н.Н. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз при первичном гломерулонефрите у детей // 3-й Конгресс педиатров-нефрологов России: материалы конференции. СПб.: СПбГПМА, 2003. С. 42–46.
14. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
15. Aroldi A., Tarantino A., Cesana B. et al. Vertebral bone density in renal transplant patients with and without steroids: 7 years follow-up // Nephrology Dialysis Transplantation: abstract book from the World Congress of Nephrology. 2003. Vol. 18. № 4. P. 248–249.
16. Bachrach L.K. Bare-bones fact – children are not small adults // New Engl J Med. 2004. Vol. 351. № 9. P. 924–926.
17. Baim S., Leonard M.B., Bianchi M.L. et al. Official positions of the International Society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD pediatric position development conference // J Clin Densitom. 2008. Vol. 11. № 1. P. 6–21.
18. Bak M., Serdaroglu E., Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome // Pediatr Nephrol. 2006. Vol. 21. № 3. P. 350–354.
19. Bakr A., El-Zeny M., Al-Hassan S.A. et al. Bone mineral density and turnover markers in children with primary nephrotic syndrome // Nephrology Dialysis Transplantation: abstract book from the World Congress of Nephrology. 2003. Vol. 18. № 4. P. 256.
20. Brown J.J., Zachrin M.R. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents // J Paediatr Child Health. 2005. Vol. 41. № 11. P. 553–557.
21. Cunningham J. Pathogenesis and Prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression // J Am Soc of Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 223–234.
22. Gilsanz V. Assessment of bone acquisition in children and adolescence // Pediatrics. 2007. Vol. 119. P. S145–S149.
23. Gordon C.M., Bachrach L.K., Carpenter T.O. et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD pediatric official positions // J Clin Densitom. 2008. Vol. 11. № 1. P. 43–58.
24. Gulati S. Glucocorticoids and bone mineral content in the childhood nephrotic syndrome // New Engl J Med. 2004. Vol. 351. № 25. P. 2655.
25. Gulati S., Godbole M., Singh U. et al. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? // Am J Kidney Dis. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1163–1169.
26. Gulati S., Gulati K. Bone disease in nephrotic syndrome – prevention is better than cure // Pediatr Nephrol. 2005. Vol. 20. № 1. P. 111–112.
27. Gulati S., Sharma R.K., Gulati K. et al. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements // Nephrol Dial Transplant. 2005. Vol.

20. № 8. P. 1598–1603.

28. *Hattori M., Okuda A., Mac H.* et al. Corticosteroid-induced osteoporosis in children with nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol.* 1998. Vol. 13. № 7. P. 156.

29. *Jehle P.M., Jehle D.R.* Use of corticosteroids in nephrology – risk and prevention of osteoporosis induction // *Nephrol Dial Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 565–568.

30. *Kalkwarf H.J., Zemel B.S., Gilsanz V.* et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2087–2099.

31. *Leonard M.B.* Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease // *Pediatrics.* 2007. Vol. 119. P. 66–174.

32. *Leonard M.B., Feldman H.I., Shults J.* et al. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome // *New Engl J Med.* 2004. Vol. 351. № 9. P. 868–875.

33. *Leslie W.D., Adler R.A., El-Hajj F.G.* et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official positions // *J Clin Densitom.* 2006. Vol. 9. № 1. P. 22–30.

34. *Lewiecki E.M., Watts N.B., McClung M.R.* et al. Official positions of the International Society for clinical densitometry // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 89. № 8. P. 3651–3655.

35. *Mazaberi M., Isfahani T., Madani A.* et al. Bone mineral density in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroids // *Nephrol Dial Transplant abstract book from the World Congress of Nephrology.* 2003. Vol. 18. № 4. P. 260.

36. *Morin D., Kotzki P.O., Dalla F.* et al. Bone mineral density in children with steroid sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol.* 1996. Vol. 11. № 4. P. 147.

37. *Seracini D., Lavoratti G.C., Civinini A.* et al. Bone mineral density in children with nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol.* 1996. Vol. 11. № 4. P. 115.

38. *Zahrane M., Esmael A.* Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol.* 2005. Vol. 20. № 9. P. 69.

Получено 13.04.2010 – принято к печати 17.06.2010