

На правах рукописи

НАЗАРОВА Альфия Идрисовна

**ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПЕНИИ
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Дружинина Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Эткина Эсфирь Исааковна,
доктор медицинских наук, профессор
Кельцев Владимир Алексеевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «_____» декабря 2010 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан «_____» ноября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Х. Мирсаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сохраняющаяся устойчивая тенденция к росту патологии костно-мышечной системы среди детского населения России свидетельствует о несвоевременности выявления факторов риска и недостаточной эффективности существующих мер профилактики данной патологии (Баранов А.А. с соавт., 2005; Мининков Д.С., 2009).

Одной из частых патологий в структуре заболеваний костно-мышечной системы является остеопороз, рассматриваемый в ряду мультифакториальных заболеваний (Беневоленская Л.И., 2003). Одной из причин роста заболеваемости остеопорозом у взрослых является остеопения в детском возрасте (Щеплягина Л.А., 2002; Коровина Н.А., 2005).

За последние годы в стране активизировались исследования по проблеме сниженной минерализации костной ткани в критические периоды детства, что обусловлено выявлением факторов, лежащих в основе данного процесса (Котова С.М. с соавт., 2002; Марченкова О.Н., 2005). Важное значение при формировании костной ткани имеют антропометрические показатели, наследственные факторы, степень физической активности, количество потребляемого кальция, гормональный статус (Камилов Ф.Х. с соавт., 2005). Большое число исследований посвящено анализу минерализации костной ткани у детей и подростков при хронических болезнях (Томашевская В.А., 2005; Филипенкова Н.А. с соавт., 2005; Костик М.М. с соавт., 2007). Значительно меньше исследований посвящено анализу факторов риска остеопении у практически здоровых детей дошкольного возраста.

Несмотря на возросший интерес к проблеме остеопении в педиатрии, ряд вопросов остается нерешенным. Отсутствует комплексная оценка факторов риска остеопении у детей дошкольного возраста. Практически не изучены

особенности гормональной регуляции кальциевого гомеостаза при остеопении у детей в дошкольном возрасте. Имеются единичные исследования по изучению вклада генетических факторов в развитии остеопении у детей дошкольного возраста (Eisman J.A., 2001; Томашевская В.А., 2005). Уточнение роли факторов риска в формировании остеопении у детей дошкольного возраста имеет теоретическое и практическое значение для выделения групп риска и совершенствования методов профилактики. Вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Определить факторы риска формирования остеопении у детей дошкольного возраста, разработать алгоритм ранней диагностики остеопении.

Задачи исследования:

1. Дать оценку состояния здоровья обследованных детей дошкольного возраста с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

2. Изучить показатели фосфорно-кальциевого обмена и кальцийрегулирующих гормонов у детей дошкольного возраста при остеопении.

3. Определить наиболее значимые экзогенные и эндогенные факторы риска остеопении у детей дошкольного возраста.

4. На основании полученных результатов исследования разработать алгоритм ранней диагностики остеопении у детей дошкольного возраста и предложить рекомендации по профилактике остеопении.

Научная новизна. Впервые определен комплекс факторов риска остеопении у детей дошкольного возраста, проживающих в Республике Башкортостан. Оценено влияние различных факторов (осложненное течение беременности, раннее нерациональное искусственное вскармливание, перенесенный рахит, пассивное курение, наличие соматической патологии) на риск развития остеопении у детей дошкольного возраста.

В результате исследования гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена у детей дошкольного возраста при остеопении показано снижение уровня ионизированного кальция и 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)-D₃) при нормальном содержании паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови. Установлены генетические маркеры повышенного и пониженного риска возникновения остеопении у детей дошкольного возраста. Обнаружена ассоциация полиморфизма *TaqI* гена рецептора витамина D (*VDR*) с низким уровнем 25(OH)-D₃ в сыворотке крови детей.

Практическая значимость. Выявленные факторы риска у детей дошкольного возраста позволят выделять группу риска остеопении среди детского населения, прогнозировать течение данного состояния, производить индивидуальный подбор комплекса профилактических мероприятий. Комплексное определение экзогенных и эндогенных маркеров риска остеопении у детей дошкольного возраста вносит вклад в общее представление о предрасположенности детей к остеопении.

С целью улучшения качества работы педиатра предложен алгоритм ранней диагностики остеопении, что является важным для практического здравоохранения. Материалы диссертации являются основой для разработки и внедрения оптимальных схем профилактики остеопении у детей дошкольного возраста.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Формирование остеопении у детей дошкольного возраста сопряжено с антенатальным и постнатальным неблагоприятием, с гастроэнтерологической и сочетанной соматической патологией, с дефицитом массы тела, со средней степенью дисплазии соединительной ткани.

2. Внешнесредовыми факторами риска остеопении у детей дошкольного возраста являются недостаточное содержание кальция в пищевом рационе, неблагоприятное семейное окружение.

3. Фосфорно-кальциевый обмен у детей дошкольного возраста при остеопении характеризуется гипокальциемией, обусловленной снижением концентрации 25-(ОН) D₃ в сыворотке крови.

4. Определена роль полиморфных вариантов гена рецептора витамина D и гена коллагена I типа в развитии остеопении у детей дошкольного возраста.

Внедрение в практику. Результаты исследования диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии Института последипломного образования ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», в практическую работу дневного стационара для детей дошкольного возраста МУ «Детская поликлиника» № 2 г. Уфы.

Апробация работы. Основные положения диссертации были представлены на ежегодной Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Уфа 2006, 2008, 2009), Первом объединенном научно-практическом форуме детских врачей (Орел, 2008), Международной научно-практической конференции (Алматы, 2009), European Human Genetics Conference (Gotheburg, 2010) и на заседании кафедр детских болезней, педиатрии ИПО, госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, факультетской педиатрии с пропедевтикой совместно с Проблемной комиссией «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике заболеваний у детей и подростков» ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из 4 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 13 рисунков и 27 таблиц. Список литературы включает 167 отечественных и 79 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре педиатрии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета (зав. кафедрой, д.м.н., профессор А.Г. Муталов).

Дизайн исследования:

I ЭТАП. *Скрининг* – работа с учетной документацией (история развития ребёнка, история болезни).

II ЭТАП:

1. *Клинико-анамнестическое исследование:* анализ анамнестических данных детей, анкетирование родителей, оценка состояния здоровья ребенка, оценка характера питания и уровня физической активности.

2. *Лабораторно-инструментальное исследование:* кальций общий, кальций ионизированный, общая щелочная фосфатаза, фосфор крови, кальцитонин, паратиреоидный гормон, 25-гидроксиколекальциферол (25 (ОН)D₃). Оценка костной прочности методом количественного ультразвукового исследования.

3. *Молекулярно-генетическое исследование:* исследование полиморфных вариантов генов рецептора витамина D , $\alpha 1$ – цепи коллагена 1 типа и гена лактазы.

Набор материала осуществлялся на базе дневного стационара для детей дошкольного возраста МУ «Детская поликлиника» № 2 г. Уфы (главный врач Бикметова Э.З.). Общая выборка включала 386 детей. С учетом критериев включения и исключения в дальнейшее исследование вошли 202 ребенка (103 мальчика и 99 девочек) дошкольного возраста, организованно посещающих детские образовательные учреждения. Дети основной выборки разделены на 2 группы: основную – 102 ребенка и контрольную – 100 практически здоровых детей.

Критерии включения: информированное согласие родителей, возраст детей от 4 до 7 лет, значение Z-score < -1SD по результатам проведения количественного ультразвукового исследования. Критерии исключения: отказ от

участия в исследовании, наличие заболеваний, которые могут привести к потере костной массы (сахарный диабет, ювенильный ревматоидный артрит, бронхиальная астма, хроническая почечная недостаточность, врожденные пороки развития органов и систем).

Оценка состояния здоровья детей проводилась методами, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков (1984). Анализ заболеваемости сформирован по результатам комплексных и индивидуальных осмотров врачей-специалистов соответствующего профиля. Степень выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) оценивалась по шкале Т. Милковска-Дмитровой (1987) в модификации Л.Н. Аббакумовой (2006). Оценка физического развития проводилась по унифицированной методике путем распределения по центильным таблицам в соответствии с региональными стандартами «Таблицы для оценки физического развития детей в возрасте от 3 до 7 лет г. Уфы» (Х.З. Шубина и соавт., 2000). Определялся индекс массы тела, или индекс Кетле II (В.В. Юрьев с соавт., 2007 г.), который рассчитывался как масса тела, деленная на рост в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Тест-опрос родителей проводился с помощью модифицированной анкеты (Н.А. Коровина, Т.Н. Творогова, 2006). Оценка суточного рациона питания проведена по 10-дневным меню – раскладкам дошкольного учреждения с последующим расчетом энергетической ценности и содержания белков, жиров и углеводов. Полученные данные сравнивались с рекомендованными нормами потребления продуктов питания для детей дошкольного возраста (МЗ РФ, 1991). Для характеристики потребления кальция с пищей использовались таблицы содержания кальция в 100 г продукта (по А.А. Покровскому, 1992). Для расчета суточного потребления кальция с пищей применяли формулу: суточное потребление кальция, мг = кальций молочных продуктов + 350, мг (О.М. Лесняк, 2008). Оценка физической активности проводилась по рекомендациям Европейского регионального бюро ВОЗ (WHO/Europe, 2006). Дети, имевшие не менее 60 минут физической активности в день и занимавшиеся спортом не менее двух раз в неделю составили группу с адекватной физической активностью. Физическая активность детей, не

занимавшихся спортом, проводивших за телевизором и компьютером более 2 часов в день, оценивалась как недостаточная.

Всем детям проводилось количественное ультразвуковое исследование на денситометре «Omnisense 7000S» (Sunlight Medical Ltd, Израиль) в двух участках скелета - дистальном отделе лучевой кости и середине диафиза большеберцовой кости. Анализировали скорость прохождения ультразвука через кортикальный слой кости (Speed Of Sound) в абсолютных значениях (SOS, м\с) и интегральный показатель SOS Z-score, который выражается в единицах стандартного отклонения (SD) по отношению к средневозрастной норме детей того же пола. Оба показателя использовали для характеристики прочности кости. Диагностика остеопении базировалась на критериях, рекомендованных ВОЗ (WHO, 1994) с использованием возрастных нормативов КУЗ (Самохина Е.О., Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2006).

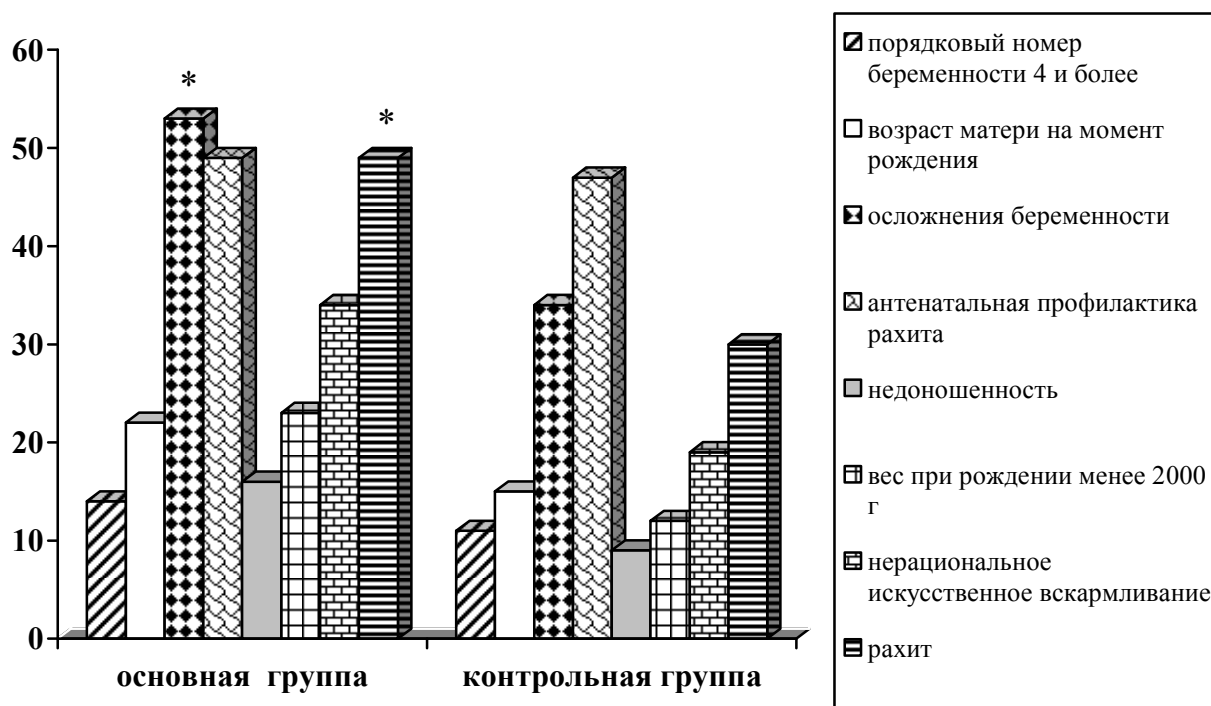
Показатели фосфорно-кальциевого обмена оценивались по уровню общего кальция, неорганического фосфора и общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови колориметрическим методом на спектрофотометре PD-303 (Япония). Уровень ионизированного кальция в крови определялся ионоселективным методом на приборе АЭК-01 («Кварти-мед», Россия). За норму ионизированного кальция в крови детей принимали 1,17-1,29 ммоль/л. Концентрация ПТГ и КТ определена иммунорадиометрическим методом на аппарате «Гамма-12» с помощью тест-системы ELSA – PTH (Франция, 2004). Определение уровня 25-(ОН) D₃ в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом на анализаторе Star Fax-2100 (США) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Башкирского государственного медицинского университета. ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции (С.С. Mathew, 1984). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе «ТЕРЦИК» (Москва). Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7%-ном полиакриламидном геле и 2% агарозном геле.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы: «STATISTICA 6.0». При сравнении данных в группах больных и контроля использовался χ^2 -критерий Пирсона для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность. В случаях отличного от нормального распределения применяли непараметрические тесты (критерий Манна-Уитни). Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, где p – уровень значимости критерия. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов Odds Ratio (OR). Использовались методы эпидемиологической статистики с расчетом атрибутивного риска (AR) (Зайцев В.М., 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристика обследованных детей. На основании результатов анализа анамнестических данных установлены антенатальные и постнатальные факторы риска остеопении у детей дошкольного возраста (рис. 1). Так, осложненное течение беременности (фетоплацентарная недостаточность, угроза невынашивания, гестационный пиелонефрит и анемия беременных) повышает риск остеопении на 34,9% ($AR=34,9\%$; $p=0,01$); раннее нерациональное искусственное вскармливание – на 42,3% ($AR=42,3\%$; $p=0,03$); перенесенный на первом году жизни рахит I – II степени тяжести – на 38,1% ($AR=38,1\%$; $p=0,02$).

Установлено, что порядковый номер беременности и родов, возраст матери на момент рождения ребенка, недоношенность и низкая масса ребенка при рождении, а также витаминно-минеральная обеспеченность матери во время беременности и лактации не влияли на формирование остеопении у детей дошкольного возраста.



* – различия достоверны ($p < 0,05$).

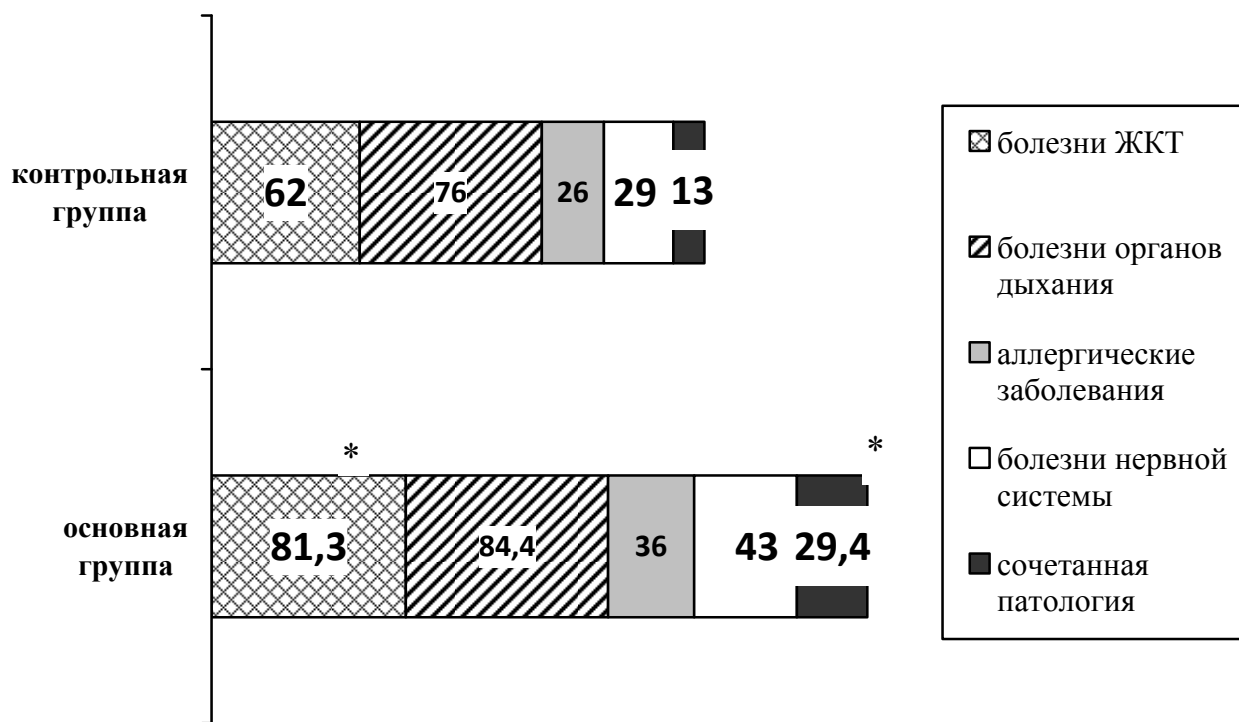
Рис. 1. Частота анамнестических факторов антенатального и постнатального периода у детей основной и контрольной групп

Данные семейного анамнеза обследованных детей подтверждают сведения о роли наследственной отягощенности в развитии остеопении. Так, предшествующие переломы при минимальной травме в анамнезе у родителей и родственников первого родства (братья, сестры) отмечались у 48 (47,1%) детей основной и у 31 (31%) контрольной группы ($AR=34,1\%$; $p=0,02$).

У детей с остеопенией уровень здоровья оценивался как невысокий: только 15,7% детей относились к I группе здоровья, 71,6% – ко II группе и 12,7% – к III группе здоровья. В контрольной группе каждый пятый (21%) ребенок относился к I группе здоровья, 79% детей – ко II группе здоровья. Среди обследованных детей обеих групп выявлено увеличение распространенности болезней органов пищеварения, костно-мышечной системы, нервной системы и системы кровообращения с возрастом.

Показано, что по структуре и частоте соматической патологии дети основной и контрольной групп не имели достоверных различий, кроме патологии пищеварительной системы. Однако в группе детей с остеопенией

количество сочетанных соматических заболеваний в среднем в 2,2 раза больше, чем в контрольной группе (рис. 2). Так, почти у одной трети (29,4%) детей основной и лишь у 13% – контрольной группы выявлен сочетанный характер поражения внутренних органов ($\chi^2=6,39$; $p=0,01$).



* – различия достоверны ($p < 0,05$).

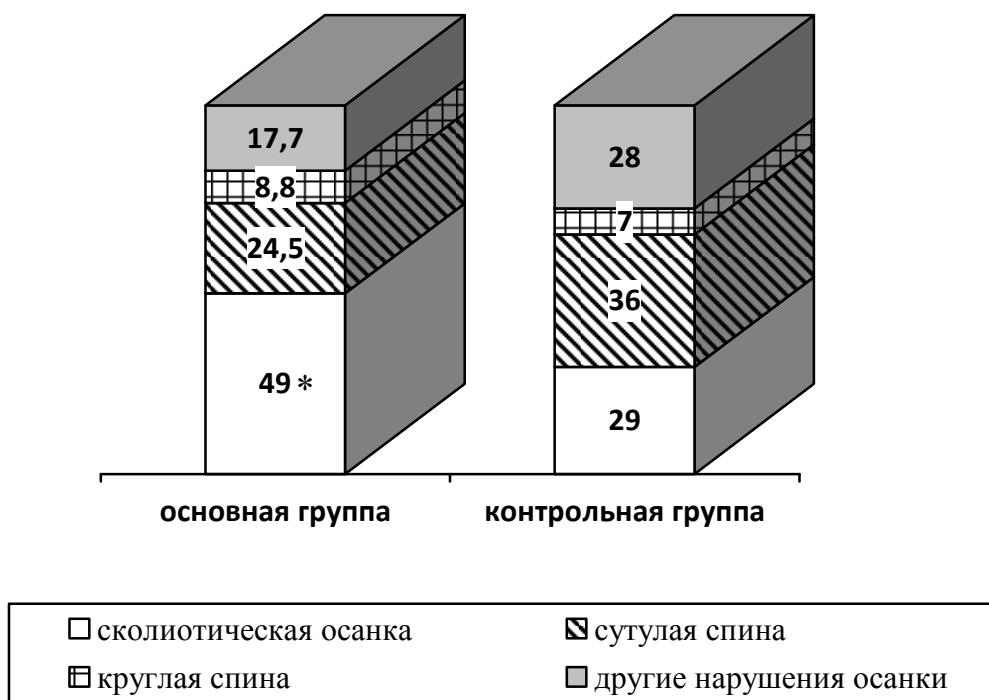
Рис. 2. Структура выявленной соматической патологии у обследованных детей

Выявлена связь гастроэнтерологической ($OR=2,67$, $95\%CI$ 1,34–5,35) и сочетанной соматической патологии ($OR=2,78$, $95\%CI$ 1,28–6,12) с вероятностью формирования остеопении у детей дошкольного возраста.

В основной группе детей изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей наблюдались у 81,3% детей, в группе контроля – у 62% ($\chi^2=8,62$, $p=0,01$). У детей с остеопенией в 30,3% случаев диагностировалась дискинезия желчевыводящих путей в сочетании с хроническим гастродуоденитом, дисбактериозом кишечника, множественным кариесом.

У детей основной группы установлена высокая частота патологии костно-мышечной системы – 75,2%, в контроле – 55% ($\chi^2=7,59$; $p=0,01$). В структуре нарушений осанки наибольший удельный вес занимала сколиотическая осанка,

которая достоверно чаще выявлялась у детей основной группы, по сравнению с контрольной (49 и 29% соответственно, $\chi^2=6,94$; $p=0,01$). Таким образом, у детей дошкольного возраста наличие сколиотической осанки сопряжено с формированием остеопении (OR=2,26, 95%CI 1,21–4,22), (рис. 3).



* – различия достоверны ($p<0,05$).

Рис. 3. Структура нарушений осанки у обследованных детей

Средняя степень недифференцированной дисплазии соединительной ткани (наличие 3 главных и 2–3 второстепенных фенотипических признаков) выявлена почти у половины (44,1%) детей основной и у трети (29%) детей контрольной группы, различия статистически достоверны ($\chi^2=4,31$; $p=0,03$). Помимо этого, у детей с остеопенией чаще встречалось сочетание внешних фенотипических признаков с висцеральными признаками соединительно-тканной дисплазии (пролапс митрального клапана I степени и нарушение зрения). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости оценки фенотипических признаков ДСТ у детей дошкольного возраста для определения их в группу риска по развитию остеопении.

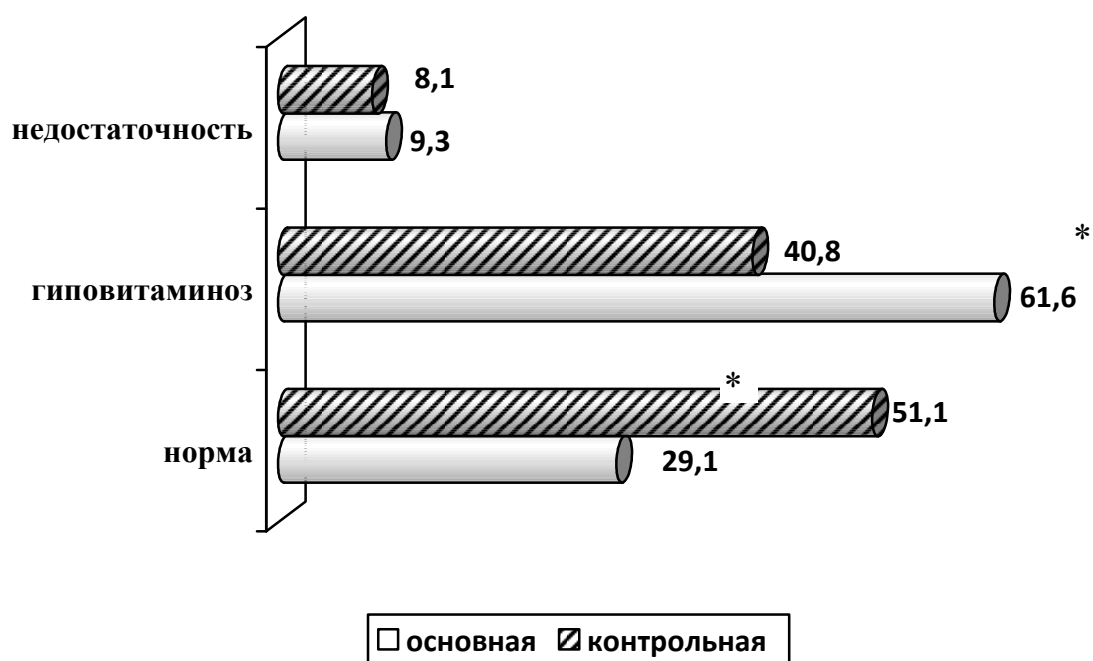
При оценке физического развития гармоничный морфофункциональный статус отмечается у 55 (54,8%) детей основной и 72 (72%) контрольной группы ($\chi^2 = 5,64$; $p=0,01$), дисгармоничный тип физического развития – у 47 (45,2%) и 28 (28%) детей основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 6,31$; $p=0,01$). Нами установлено, что дефицит массы тела является одним из ведущих факторов развития остеопении. Дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела отмечалось у 28 (27,4%) детей основной группы, в группе контроля – у 15 (15%; $\chi^2=3,95$; $p=0,04$). Показатель отношения шансов для детей с дефицитом массы тела составил 2,14 (95% CI 1,01–4,58).

У детей основной группы анализ результатов лабораторных исследований выявил статистически достоверный пониженный уровень общего и ионизированного кальция по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Выявленный более низкий уровень общего кальция у детей основной группы в сравнении с контролем не имеет клинического значения, так как находится в пределах референтных значений. Однако у детей с остеопенией показатели ионизированного кальция в крови были существенно ниже референтной нормы. В тоже время уровень общей щелочной фосфатазы не выходил за пределы возрастных норм, хотя у детей основной группы выявлено незначительное повышение ее активности в сравнении с контролем (табл. 1).

ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА
И КАЛЬЦИЙРЕГУЛИРУЮЩИХ ГОРМОНОВ
У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ, $M \pm m$

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Общий кальций, ммоль/л	2,15±0,02*	2,25±0,03
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,48±0,03	1,54±0,03
Щелочная фосфатаза, Ед/л	1090,11±37,94	958,73±49,75
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13±0,01*	1,21±0,02
Паратгормон, пг/мл	19,92±1,58	18,40± 2,67
Кальцитонин, пг/мл	19,45±3,81	22,62±4,98
25-гидроксивитамин D ₃ , нмоль/л	74,85±3,45*	101,3±4,62

* – Достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).



* – различия достоверны ($p < 0,05$).

Рис. 4. Распределение обследованных детей в зависимости от уровня обеспеченности 25-(OH) D₃, (%)

Определение уровня гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, показало, что у обследованных детей уровни ПТГ и КТ не выходили за пределы референтной нормы. Стабильное соотношение гормонов указывает на сохранный гормональный гомеостаз при остеопении у детей в дошкольном возрасте.

Наиболее информативным показателем обеспеченности детского организма витамином D является уровень его транспортной формы – 25-гидроксиколекальциферола в крови (рис. 4). У более половины (61,6%) детей основной и у 40,8% детей контрольной группы выявляется гиповитаминоз D₃ (концентрация 25-(ОН)D₃ в сыворотке крови менее 100 нмоль/л), (p=0,04).

Факторы риска остеопении у детей дошкольного возраста. Анализ внешнесредовых факторов риска остеопении у детей дошкольного возраста включал оценку характера питания и количества потребления кальция с пищей, уровня физической активности, а также влияние пассивного курения на снижение плотности костной ткани.

Анализ потребления основных пищевых ингредиентов в дошкольном учреждении показал нерациональность питания. Установлено, что в рационе детей имел место белковый дефицит (20,4% от суточной потребности) и небольшое превышение потребления жиров и углеводов в сравнении с рекомендованными нормами потребления (p<0,05). Выявлено, что у обследованных детей дошкольного возраста уровень суточной калорийности рациона оказался незначительно ниже рекомендуемых норм физиологических потребностей.

Результаты оценки потребляемого кальция выявили умеренный дефицит кальция в пищевом рационе у детей основной группы за счет домашнего питания – менее 80% от рекомендуемой нормы потребления. У детей дошкольного возраста атрибутивный риск формирования остеопении в случае потребления кальция менее 800 мг в сутки равен 30% (p<0,05).

Анализ физической активности показал, что у обследованных детей формирование остеопении не зависело от уровня физической активности.

Вероятно, это связано с активным двигательным режимом детей в дошкольном возрасте. Установлена обратная корреляция слабой силы между уровнем физической активности и степенью выраженности дисплазии соединительной ткани ($R_s = -0,19$, $p=0,04$), т. е. чем более выражена степень дисплазии соединительной ткани, тем меньшую физическую нагрузку выполняет ребенок с остеопенией.

По данным анкетирования 40 (39,2%) детей основной и 24 (24%) контрольной группы ежедневно подвергались воздействию табачного дыма от курящих членов семьи ($\chi^2=4,72$; $p=0,03$). Пассивное курение повышает риск развития остеопении у детей дошкольного возраста на 38,7% ($AR=38,7\%$).

Таким образом, нами установлено неблагоприятное влияние пассивного курения и недостаточного содержания кальция в рационе на формирование костной ткани, что подтверждает вклад экзогенных факторов в развитие остеопении у детей дошкольного возраста.

Для выявления эндогенных факторов риска развития остеопении нами проведено исследование полиморфных вариантов *FokI*, *BsmI*, *TaqI*, *ApaI* гена рецептора витамина *D(VDR)*, $+1546G>T(SpI)$ гена α -1 цепи коллагена первого типа (*COL1A1*), *C/T-13910* гена лактазы (*LCT*) у детей дошкольного возраста.

При анализе *FokI* полиморфизма гена *VDR* установлено, что генотип *VDR *F*F* ассоциирован с остеопенией. Данный генотип можно рассматривать как маркер повышенного риска остеопении у детей дошкольного возраста ($OR=1,86$; 95% CI 1,142–3,104), генотип *VDR *F*f* можно рассматривать как протективный ($OR=0,73$; 95% CI 0,553–0,979).

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма *BsmI* выявило статистически значимые отличия между исследуемыми группами. Так, аллель *B* гена *VDR* является маркером повышенного риска остеопении у детей ($OR=1,56$; 95% CI 1,14–1,924), а генотип *VDR *b*b* можно рассматривать как протективный ($OR=0,68$; 95% CI 0,478–0,973).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов *TaqI* и *ApaI* полиморфизмов гена *VDR* показал отсутствие статистически значимого влияния данных локусов на развитие остеопении у детей дошкольного возраста.

Учитывая, что витамин D регулирует гомеостаз кальция посредством рецептора витамина D (*VDR*), нами проведен анализ ассоциаций уровня 25-(OH)D₃ в сыворотке крови у детей с полиморфными вариантами гена *VDR*. Выявлена ассоциация уровня 25-(OH) D₃ с генотипами *T*T и *T*t полиморфизма *TaqI* гена *VDR* у детей основной группы ($R_s=0,240$, $p=0,026$). В данном случае полиморфные варианты гена рецептора витамина D могут являться фактором риска остеопении у детей со сниженным уровнем 25(OH)D₃ в сыворотке крови.

Коллаген первого типа широко представлен в соединительной ткани, особенно в костной, где составляет около 80% всего органического матрикса. Нами проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов +1546G>T (*Spl*) полиморфизма гена коллагена первого типа (*COL1A1*) в исследуемых группах. Выявлено повышение частоты аллеля *T у детей основной группы до 18,8% по сравнению с контролем (6,9%; $\chi^2=11,67$; $p=0,001$). Отмечается повышение частоты генотипа *G*T у детей основной группы по сравнению с контролем (31,6% и 11,8%; $\chi^2=10,48$; $p=0,002$) и снижение частоты генотипа *G*G (65,3% и 87,1%, соответственно; $\chi^2=12,0$; $p=0,01$). Таким образом, аллель *T (OR=1,61 95% CI 1,12–2,33) и генотип *G*T можно считать маркерами повышенного риска развития остеопении у детей (OR=2,94; 95% CI 1,53–5,92), а генотип *G*G – как протективный (OR=0,73; 95% CI 0,64–0,86).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса C>T-13910 гена лактазы (*LCT*) показал отсутствие статистически достоверного значимого влияния данного локуса на развитие остеопении у детей дошкольного возраста. Таким образом, полиморфный локус 13910 C>T (*LCT*) не влияет на формирование остеопении у детей дошкольного возраста. Несмотря на недостоверность отличий между группами частота генотипа *C*C,

определяющего непереносимость лактозы (первичный или взрослый тип гиполактазии), составляет более 50% среди обследованных детей. Полученный результат может иметь прогностическое значение, так как непереносимость лактозы нарушает всасывание кальция из молочных продуктов, что, в свою очередь, в дальнейшей жизни может способствовать развитию остеопороза.

Некоторые исследователи (Zmuda, J.M, 2006; Xiong, 2006) предполагают, что риск возникновения остеопении/остеопороза, ассоциированный с генотипом гена рецептора витамина D, может быть модифицирован внешнесредовыми факторами. Нами проведена оценка роли взаимодействий внешних и внутренних факторов риска в детерминации развития остеопении у детей дошкольного возраста.

Проведенный нами анализ взаимодействий ген-среда выявил, что отсутствие фактора пассивного курения, генотип *CC* гена *LCT* (-13910C>T) и *GG* генотип гена *COL1A1* (SpI) в сочетании с полиморфными вариантами *ApaI*, *BsmI*, *TagI* гена *VDR* детерминирует пониженный риск развития остеопении.

На основании полученных результатов исследования нами разработан поэтапный алгоритм ранней диагностики остеопении у детей дошкольного возраста (рис. 5).

Суть алгоритма заключается в том, что детям дошкольного возраста, у которых выявлены клиничко-анамнестические и внешнесредовые факторы риска остеопении, следует в первую очередь проводить биохимическое исследование с оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и кальцийрегулирующих гормонов в сыворотке крови. Проведение костной денситометрии детям, имеющим факторы риска и изменения кальций-фосфорного обмена, позволяет с высокой степенью диагностировать снижение костной прочности. По результатам лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований проводится индивидуальный подбор профилактических и лечебных мероприятий по коррекции выявленных изменений.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что у детей дошкольного возраста формирование остеопении является результатом комплексного взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов.



* – Диагностические мероприятия данного этапа проводятся

при изменении соответствующих показателей предыдущего этапа алгоритма

Рис. 5. Алгоритм ранней диагностики остеопении
у детей дошкольного возраста

ВЫВОДЫ

1. У детей дошкольного возраста остеопения обусловлена неблагоприятными факторами антенатального и постнатального периода: осложненным течением настоящей беременности (AR=34,9%; p=0,01); ранним нерациональным искусственным вскармливанием (AR=42,3%; p=0,03); перенесенным на первом году жизни рахитом (AR=38,1%; p=0,02); отягощенным семейным анамнезом (AR=34,1%; p=0,02), пассивным курением (AR=38,7%; p=0,03).

2. Формирование остеопении у детей дошкольного возраста сопряжено с гастроэнтерологической и сочетанной соматической патологиями, с патологией костно-мышечной системы (сколиотическая осанка), с дисгармоничностью физического развития за счет дефицита массы тела и со средней степенью дисплазии соединительной ткани.

3. Среднее суточное потребление кальция с пищей меньше 80% от рекомендованной возрастной нормы является фактором риска остеопении у детей дошкольного возраста (AR=30%; p=0,04).

4. У детей дошкольного возраста нарушения фосфорно-кальциевого обмена при остеопении связаны со снижением уровня ионизированного кальция (менее 1,15 моль/л) и 25-гидроксиколекальциферола (менее 100 нмоль/л) в сыворотке крови.

5. Выявлено, что у детей дошкольного возраста факторами повышенного риска развития остеопении являются *SpI* полиморфизм гена коллагена I типа, *BsmI* и *FokI* полиморфизм гена рецептора витамина *D*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные факторы риска остеопении у детей дошкольного возраста позволяют формировать группу риска по данной патологии и должны учитываться при диагностике и разработке профилактических мероприятий в работе врачей-педиатров. С целью повышения эффективности диагностики остеопении у детей рекомендуется использовать разработанный алгоритм ранней диагностики.

2. Сформировать у родителей и детей представление о влиянии правильного питания на развитие скелета и здоровья в целом. Необходимо соблюдение уровня потребления кальция с пищевыми продуктами с учетом возрастной нормы 1000 мг/день, со снижением жировой нагрузки за счет белковой ценности пищи. У детей с первичной гиполактазией увеличить количество потребляемого кальция путем замены молока на продукты с богатым содержанием кальция (сыр, рыба, овощи, фрукты, орехи).

3. Минимизировать воздействие пассивного курения на детей дошкольного возраста путем запрещения курения всем членам семьи и проведения пропаганды здорового образа жизни среди курящих родителей.

4. Детям дошкольного возраста из группы риска по формированию остеопении для индивидуального подбора дозы витамина D_3 рекомендуется учитывать установленную ассоциацию уровня 25-(ОН) D_3 в сыворотке крови с полиморфизмом гена рецептора витамина D .

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Дружинина, Н.А. Некоторые закономерности формирования и аспекты ранней диагностики остеопении у дошкольников из семей курящих / Н.А. Дружинина, А.И. Назарова, И.В. Боровская // **Медицинская помощь**. – 2009. – № 3. – С. 12–14.

2. Дружинина, Н.А. Закономерности формирования остеопенического синдрома у детей с хроническим гастродуоденитом / Н.А. Дружинина, И.В. Боровская, А.И. Назарова // **Медицинская помощь**. – 2009. – № 2. – С. 14–16.

3. **Назарова, А.И.** Характер питания как фактор риска развития остеопенического синдрома у дошкольников / **А.И. Назарова, И.В. Боровская, Н.А. Дружинина** // Здоровье и болезнь. – 2009. – № 2 (78): Питание и здоровье: материалы Международной научно-практической конференции (2009 г., Алматы). – С. 145–146.

4. **Назарова, А.И.** Оценка клинико-анамнестических факторов риска в развитии нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей дошкольного возраста / **А.И. Назарова, Н.А. Дружинина**// Актуальные проблемы педиатрии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции. – Уфа, 2009. – С. 161–164.

5. Некоторые закономерности формирования остеопении у дошкольников / **А.И. Назарова, И.В. Боровская, Н.А. Дружинина, А.Г. Муталов** // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков: сборник научных работ Межрегиональной научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 92–95.

6. Polymorphisms of vitamin D receptor and COL1A1 genes among osteopenic children from Bashkortostan Republic of Russia / **A.I. Nazarova, R.I. Khusainova, N.A. Druzhinina, E.K. Khusnutdinova** // European Human Genetics Conference. – Gotheburg, 2010. – P. 234.

7. Определение маркеров ранней диагностики остеопении у дошкольников / **А.И. Назарова, Н.А. Дружинина, А.Г. Муталов, И.В. Боровская** // Актуальные проблемы педиатрии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции. – Уфа, 2008. – С. 61–63.

8. Боровская, И.В. Организация рационального питания подростков, страдающих хроническими заболеваниями органов пищеварения, с целью профилактики остеопении / **И.В. Боровская, А.И. Назарова, Н.А. Дружинина** // Вестник РГМУ: Тезисы докладов первого объединенного научно-практического форума детских врачей. – 2008. – № 4 (63). – С. 83.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДСТ – Дисплазия соединительной ткани

- ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
КТ – Кальцитонин
ОЩФ – Общая щелочная фосфатаза
ПТГ – Паратиреоидный гормон
25(OH)D₃ – 25- гидроксиколекальциферол, 25-гидроксивитамин D₃
COL1A1 – Ген альфа-1 цепь коллагена первого типа
LCT – Ген лактазы
VDR – Ген рецептора витамина D

НАЗАРОВА Альфия Идрисовна

**ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПЕНИИ
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 18.11.2010 г.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.
Тираж 100. Заказ № 571.