

На правах рукописи

ГАПРИНДАШВИЛИ ЕВГЕНИЯ ГЕОРГИЕВНА

ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА
У ДЕТЕЙ

14.01.08 – педиатрия
03.02.07 - генетика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава и в Учреждении Российской Академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор Кондратьева
Елена Ивановна

академик РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор Пузырев
Валерий Павлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор Филиппов
Геннадий Пантелевич

кандидат медицинских наук
Минайчева
Лариса Ивановна

Ведущая организация: ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Защита состоится «__» _____ 2010 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тр., 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «__» _____ 2010 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В настоящее время считается, что состояние костной ткани – это показатель, отражающий качество общего развития детей и подростков, их функциональный статус, а также уровень общего здоровья. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости приводит к формированию необратимых изменений со стороны скелета, сколиозу, ювенильному остеопорозу [Меркулов В.Н., соавт., 2000, Меньшиков А.М., соавт., 2005, Boot A.M.et al., 1997, Heaney, R.P. et al., 2000].

Однако в связи с тем, что проблема остеопороза в педиатрической практике стала активно изучаться только в последние годы, до настоящего времени нет точных данных по эпидемиологии данного заболевания и распространенности факторов риска среди детского населения. Единичные данные, полученные в нашей стране, свидетельствуют, что среди практически здоровых детей в возрасте от 5 до 16 лет снижение костной минеральной плотности имеется у 10-30% обследованных, причем значительно чаще - у подростков [Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2005; Е.О. Самохина, соавт., 2006]. Образ жизни играет важную роль в развитии остеопороза (низкая физическая активность, особенности питания, курение и злоупотребление алкоголем) [Беневоленская Л.И., 2003].

Генетические факторы определяют вариабельность минеральной плотности на 60-80%, другие, в том числе экзогенные причины – на 20-25% [Щеплягина Л.А., соавт., 2005]. Показано, что ряд генов, прежде всего рецептора витамина D (*VDR*), α 1-коллагена типа I (*COL1A1*) связаны с развитием остеопороза [Willing M.C. et al., 2003; Mann V. et al., 2003; Zintzaras E. et al., 2006; Eisman J.A. et al., 2001]. В настоящее время активно изучается вклад генов модификаторов иммунного ответа в развитие и течение вторичного остеопороза на фоне таких заболеваний, как ревматоидный артрит, бронхиальная астма, сахарный диабет и др., что позволит в дальнейшем формировать группы риска по развитию этого грозного осложнения [Насонов Е.Л., соавт., 2005; Мищенко Е.Б., 2007]. Однако, имеются единичные исследования о вкладе этих генов в развитие первичного остеопороза. Перспективным является дальнейшее изучение зависимости процессов ремоделирования костной ткани от вида снижения костной прочности (КП) и генотипа ребенка. Знание факторов, влияющих на формирование КП в детском возрасте необходимо для разработки основ первичной и вторичной профилактики остеопороза. Требуется дальнейшее изучение эффективности курсов терапии препаратами кальция и витамина Д.

Цель. Установить влияние факторов риска на костный метаболизм и прочность костной ткани у детей с различными видами ее снижения. Определить оптимальные подходы к реабилитации и профилактике нарушений костного обмена.

Задачи:

1. Изучить характер питания, двигательной активности, наличие вредных привычек у практически здоровых школьников и детей со снижением

прочности костной ткани, а так же клинические проявления нарушений костного обмена в детском возрасте.

2. Исследовать состояние ремоделирования костной ткани у здоровых детей без факторов риска остеопороза.

3. Сравнить состояние ремоделирования костной ткани у детей и подростков при различных моделях снижения прочности костной ткани.

4. Определить вклад цитокинов в нарушение костного метаболизма и состояние прочности костной ткани у детей и подростков.

5. Исследовать влияние полиморфных вариантов генов, ответственных за костный метаболизм (*VDR (B/b, F/f)*, *COL1A1 (RsaI)*, *COL1A2 (RsaI)*, *COL2A1 (HindIII)*) и генов цитокинов (*IL1 β (+3953 A1/A2)*, *IL1RN (VNTR)*, *IL4 (3'-UTR G/C)*) на состояние прочности костной ткани, варьирование патогенетически значимых признаков остеопении (маркеры ремоделирования костной ткани, цитокины).

6. Оценить эффективность мероприятий по первичной и вторичной профилактике остеопороза у детей.

Научная новизна работы. При одномоментном эпидемиологическом исследовании выборки из 802 опрошенных школьников г. Томска (здоровых - 551 человек, 251 ребенок со снижением КП) показана высокая распространенность модифицируемых факторов риска остеопороза в детской популяции г. Томска. Впервые проведена оценка костного метаболизма у здоровых детей и пациентов с различными моделями нарушения прочности костной ткани (первичная, ятрогенная, синдром мальабсорбции на примере целиакии). Установлены особенности активности процессов остеогенеза и остеорезорбции в зависимости от возраста ребенка и пола в норме и при патологии. Впервые установлено, что для здоровых детей с нормальными показателями прочности костной ткани характерны два типа метаболической активности костной ткани, определяемые генотипами гена *COL2A1*.

Новым в исследовании является проведение поиска ассоциации полиморфных вариантов генов *VDR (F/f, B/b)*, *COL1A1 (RsaI)*, *COL1A2(RsaI)*, *COL2A1 (HindIII)*, *IL1 β (+3953 A1/A2)*, *IL1RN (VNTR)*, *IL4(3'-UTR G/C)* с состоянием прочности костной ткани, костного ремоделирования у здоровых детей и у пациентов в группах риска. Впервые установлена ассоциация полиморфизма гена *IL4 – 3'-UTR G/C* с первичным и вторичным снижением костной прочности, гена *VDR - B/b* – с вторичным снижением костной прочности на фоне хронического заболевания, как фактора риска остеопороза.

Впервые установлено, что дети и подростки с различными генотипами гена *COL1A1* в детском возрасте различаются по состоянию прочности костной ткани при первичном снижении КП, а при снижении КП на фоне основного заболевания для генотипов гена *VDR* зарегистрированы различия показателей костного метаболизма.

Впервые проведено исследование роли цитокинов и генов, ответственных за их экспрессию, в снижении КП в детском возрасте. Новым в исследовании

является уточнение вклада цитокинов и их генов в ремоделирование костной ткани в норме и патологии.

Практическая значимость работы. Показано, что половина здоровых детей школьного возраста г. Томска и в группах риска по снижению минеральной плотности костной ткани, потребляют недостаточное количество пищевого кальция и имеют низкую физическую активность, что определяет пути планирования первичной и вторичной профилактики остеопороза. Полученные показатели ремоделирования костной ткани и цитокинового профиля у детей г. Томска, их возрастные особенности с учетом пола, могут использоваться для диагностики нарушений метаболизма костной ткани. Рекомендовано при проведении диспансеризации школьников и детей из групп риска по снижению прочности костной ткани рассчитывать потребление пищевого кальция с его последующей коррекцией препаратами карбоната кальция с витамином Д₃ курсом не менее шести месяцев, что недостаточно для детей с первичным остеопорозом и переломами.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей школьного возраста зарегистрирована высокая распространенность модифицируемых факторов риска развития остеопороза (низкая физическая активность, несоответствие потребления кальция возрастным нормам, наличие вредных привычек), как в группе здоровых, так и в группах риска. Для первичного остеопороза характерен отягощенный по переломам анамнез, большее количество и выраженность жалоб, клинических проявлений. Нарушения костного метаболизма корригируются восполнением кальция за счет пищевого и назначения его препаратов; при наличии переломов при первичном остеопорозе назначение препаратов карбоната кальция с витамином Д недостаточно в течение шести месяцев.
2. Дезорганизация ремоделирования костной ткани при первичном снижении костной прочности характеризуются низкой функциональной активностью остеобластов (снижение уровня остеокальцина) и неполноценностью органического компонента костного матрикса (повышенный уровень С - концевых телопептидов). При снижении костной прочности на фоне основного заболевания наблюдается угнетение функциональной активности основных клеточных компонентов. TNF- α и IL-4 играют значимую роль в снижении костной прочности у детей.
3. Полиморфные варианты генов коллагена влияют на особенности ремоделирования костной ткани в норме (*COL2A1-HindIII*) и при снижении костной прочности (*COL1A1-RsaI*, *COL1A2-RsaI*). Полиморфизм гена *IL-4 (3'-UTR)* ассоциирован со снижением костной прочности. Снижение КП на фоне основного заболевания и особенности ремоделирования костной ткани ассоциированы с полиморфным вариантом гена *VDR (B/b)*. Гены системы интерлейкина-1 (*IL1 β +3953A1/A2*, *IL1RN-VNTR*) вовлечены в регуляцию активности

остеосинтеза и содержания модуляторов костного метаболизма при снижении КП у детей.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс на базе гастроэнтерологического отделения МЛПУ Детской больницы №1 г. Томска, детского отделения ФГУ «Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России». Используются методические рекомендации, в которых представлены данные о состоянии костного ремоделирования у здоровых детей и подростков г. Томска. Внедрены методы определения потребления кальция с продуктами питания при помощи пищевого дневника и расчет потребления пищевого кальция, определения состояния костного обмена с использованием биохимических показателей костного ремоделирования для детей различного возраста и пола г. Томска, профилактики и терапии снижения костной прочности в группах риска при помощи препаратов карбоната кальция с витамином Д₃. Результаты исследования используются в лекционном курсе по педиатрии на кафедре педиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Апробация материалов диссертации. Основные результаты диссертационной работы были доложены на областной научно-практической конференции «Дефицитные состояния у детей» (Томск, 2007); на III Всероссийском конгрессе по остеопорозу (Екатеринбург, 2008); на конференции «Жизнь без остеопороза и переломов» (Екатеринбург, 2008); областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и профилактической медицины в педиатрии» (Томск, 2008); X Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2009), на XIII конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Томск, 2009); областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы школьной и университетской медицины» (Томск, 2010). Работа выполнялась в рамках гранта РГНФ № 07-06-00696-а «Изучение роли генетических и иммунно-метаболических факторов в развитии остеопенического синдрома у детей, проживающих в условиях Сибири. Стратегия реабилитации».

Публикации. Результаты диссертационной работы изложены в 19 публикациях, 4 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи в региональных сборниках и журналах, 13 тезисов конференций. Учебное пособие «Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков» утверждено и рекомендовано к печати советом ФПК и ППС СибГМУ 17XI 09 ФПК и ППС, протокол №9.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, группы наблюдения и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, приложение 1. Указатель литературы содержит 289 источников, в том числе, 137 отечественных и 152 иностранных. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 49 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем и методы исследования. Для изучения распространенности факторов риска развития остеопороза среди детского населения города Томска в одномоментном эпидемиологическом исследовании проведено анкетирование 802 школьников (из них 551 практически здоровых, обучающихся в гимназии №18 города Томска, и 251 – со снижением прочности костной ткани). Полное клинико – инструментальное, биохимическое и иммунологическое исследование проведено 403 детям в возрасте 7 -18 лет. Обследован 251 ребенок со снижением КП: 37 больных целиакией, обратившихся в «Кабинет остеопороза» при Генетической клинике НИИ медицинской генетики СО РАМН, в период клинической ремиссии, 42 больных с эпилепсией, 73 пациента с первичным снижением КП с переломами, обратившихся для консультации в период 3-6 месяцев после перелома (зам. директора по научной и лечебной работе, д-р мед. наук, проф. Л.П. Назаренко) и 99 пациентов с первичным снижением КП без переломов, получавших реабилитацию в детском отделении ФГУ «Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России» (директор – заслуженный деятель науки, д-р мед. наук, проф. Левицкий Е.Ф) в 2003-2008 годах (табл.1).

В связи с тем, что в настоящее время диагноз «остеопороз», согласно клиническим рекомендациям [Беневаленская Л.И., Лесняк О.М., 2005], может быть применим только после проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), а в данной работе для диагностики снижения костной прочности у детей использовалась ультрасонометрия пяточной кости (КУС) и стандартная рентгенография, то только для детей с переломами при незначительной травме, отсутствии хронических заболеваний и наличии изменений при рентгенологическом исследовании и КУС использовали термин «первичный остеопороз». Для других групп применяли термин «снижение КП».

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Показатель	Всего			Девочки			Мальчики		
	n	%	Средний возраст	n	%	Средний возраст	n	%	Средний возраст
Контроль	152	37,7	12,4±0,3	96	44,2	12,7±0,3	56	30,1	12,1±0,3
Снижение КП без переломов	99	24,5	12,6±0,3	64	29,5	12,7±0,2	35	18,8	12,2±0,3
Снижение КП с переломами	73	18,2	11,4±0,3	22	10,1	10,7±0,3	51	27,5	11,7±0,3
Снижение КП на фоне целиакии	37	9,2	9,7±0,3	15	6,9	9,5±0,4	22	11,8	9,9±0,4
Снижение КП на фоне эпилепсии	42	10,4	11,1±0,4	20	9,3	11,0±0,4	22	11,8	9,2±0,3
Всего	403	100	13,9±0,8	217	53,8	14,8±0,8	186	46,2	13,2±0,7

Контрольную группу составили 152 ребенка с нормальными показателями физического развития и прочности костной ткани без факторов риска. Оценка полиморфизма изучаемых генетических маркеров в популяции была проведена у 106 детей контрольной группы, принадлежащих к русскому

населению г. Томска и не имеющих по данным клинического, а также инструментального обследования снижения КП, признаков аутоиммунных заболеваний и отягощенного семейного анамнеза, и у 168 детей со СКП.

Методы исследования. Исследование включало следующие блоки: клинико-anamнестический, инструментальный, иммунологический, биохимический, генетический.

Для оценки потребления кальция нами был использован метод воспроизведения питания, заключающийся в установлении количества потребленных пищевых продуктов и блюд. Для расчета суточного потребления кальция с учетом всей съеденной пищи использовалась общепринятая формула: кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг [Беневоленская Л.И., 2006]. Поступление кальция с пищей на уровне 50-70% от возрастной нормы рассматривался как умеренный дефицит, менее 50% - как выраженный дефицит [Щеплягина Л.А., 2007]. Костная ультрасонометрия пяточной кости проводилась на аппарате “Achilles Express” в кабинете профилактики, диагностики и лечения остеопороза клинико-диагностического центра СибГМУ. Оценивались следующие показатели: SOS – скорость распространения ультразвуковой волны, BUA – широковолновое рассеяние, STI – индекс прочности кости. Для адекватной оценки результатов измерения костной прочности детей методом костной ультрасонометрии использовали референтную базу для детей г. Томска в виде перцентильных таблиц и кривых показателей костной ультрасонометрии в зависимости от возраста и от роста [Киселева А.Л., 2010]. Рентгенологическое исследование проводилось у детей с переломами с использованием рентгеновского аппарата «OPERA RT - 20» (General Elecrtics, Italy).

Биохимический блок включал определение показателей костного ремоделирования (остеокальцин (N-MID Osteocalcin One ELISA KIT), С-концевые телопептиды (Serum CrossLaps One Step ELISA), костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ) (кинетический метод)) и фосфорно-кальциевого обмена (уровень кальция и фосфора в сыворотке крови и второй порции утренней мочи) на базе МЛПУ Детской больницы №1 (гл.врач Карташов В.А.). Иммунологический блок состоял из методов определения концентрации показателей цитокинового профиля (IL-1 β , IL 1Ra, IL-10, IL-4, INF- γ , TNF- α (наборы «ВекторБест», Новосибирск) на базе иммунологической лаборатории ФГУ «Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России» (зав. лабораторией – к.м.н. Барабаш Л.В.). Генетический блок исследования был основан на выделении ДНК и амплификации участков генов *IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *VDR*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1* с помощью полимеразной цепной реакции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “SPSS 11”. Анализ количественных признаков проводился с помощью непараметрического теста. Тестирование распределения изучаемых генотипов на равновесие Харди-Вайнберга (РХВ) проводили с помощью точного теста Фишера [Флейс Д., 1989]. Сравнение

распределения генотипов и частот аллелей проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность [Флейс Д., 1989]. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношение шансов (OR) по формуле: $OR = ad/bc$, где a - частота анализируемого аллеля у больных; b - частота анализируемого аллеля в контрольной выборке; c и d- суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно [Tomson G., 1995].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование распространенности факторов риска показало, что подростковый возраст 15-18 лет является наиболее подверженным факторам риска развития остеопороза. Так респонденты этой группы характеризуются снижением уровня физической активности: среди опрошенных только 30% оценивают свой образ жизни как пассивный, в тоже время, всего 35% посещают спортивные секции, 80% уроки физкультуры в школе. Кроме этого в возрастной группе 15-18 лет высока частота курящих (5%) и употребляющих алкоголь (17,7%).

Известно, что фактором риска развития остеопороза является низкое потребление кальция (уровень доказательности А). Анализ уровня потребления кальция среди школьников г. Томска выявил несоответствие рекомендуемым физиологическим нормам. Умеренный и выраженный дефицит кальция испытывают 42% опрошенных. При этом величина потребления кальция ниже возрастной нормы в среднем в 1,5 раза. В возрасте от 7 до 11 лет потребность в кальции не удовлетворяется у 40%, средняя величина потребления кальция была ниже возрастной нормы на 10%. В возрастной группе 12-14 лет рекомендуемое количество кальция потребляет 70 (41%) респондентов. Средняя величина потребления кальция в группе 922,3+43,1 мг/сутки на 60% ниже нормы. Среди подростков 15-18 лет достаточное количество кальция в питании отмечено у 70 опрошенных (50%), средняя величина потребления кальция в группе составила 912,5+43,1 мг/сутки, что на 22% меньше рекомендуемой нормы. Достоверных различий по потреблению кальция между девочками и мальчиками не отмечено. С возрастом потребление кальция не меняется, а потребность возрастает, что ведет к увеличению дефицита пищевого кальция ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с исследованиями, проведенными в других регионах России [Шилин Д.Е., 2005; Щеплягина Л.А., 2004; Кондратьева Е.И., 2010].

Таким образом, выявленная высокая распространенность модифицируемых факторов риска снижения КП поведенческого и социального характера среди детей и подростков зависит от возраста и является благоприятным фоном для реализации патогенетической программы нарушения метаболизма костной ткани. Однако, вышеуказанные факторы непостоянны, что может быть благоприятным для реализации профилактических мероприятий.

Состояние костного ремоделирования, цитокинов и прочности костной ткани у здоровых детей в возрасте 7-18 лет

Установлены особенности биохимических показателей ремоделирования костной ткани в период 7-18 лет (табл. 2, 3). Результаты исследования показали, что с возрастом активность остеосинтеза и резорбции меняется. Максимум активности остеосинтеза по уровню содержания костной щелочной фосфатазы приходится на возраст 12-14 лет. Данный факт может свидетельствовать о повышенной активности остеобластов именно в этот период, и как следствие усиления процессов формирования костной ткани, что подтверждается данными КУС у данных детей [Киселева А.Л., 2010] и на примере других популяций [Щеплягина Л.А., 2006]. К подростковому возрасту (15-18 лет) выявлено снижение активности процессов формирования костной ткани по уровню остеокальцина (уменьшение показателей на 33%, $p < 0,05$) по сравнению с детьми 7-11 лет). Отмечено снижение активности процессов резорбции костной ткани у детей возрастной группы 15-18 лет по сравнению с показателями детей 7-11 летнего возраста (снижение концентрации продуктов деградации коллагена на 27%, $p < 0,05$).

Зарегистрированы достоверно более высокие значения остеокальцина в сыворотке крови мальчиков по сравнению с девочками в возрастной группе 7-11 лет. Уровень остеокальцина у девочек в возрасте 12-14 и 15-18 лет превышал данный показатель мальчиков. Таким образом, показатели остеокальцина в группах различались в зависимости от пола детей и возраста (табл.3). Уровень КЩФ так же зависел от пола. Активность КЩФ у девочек была наибольшей в возрасте 12-14 лет (77% от общей фракции), снижаясь до 68% к 15-18 летнему возрасту. Максимальная активность костной щелочной фосфатазы у мальчиков наблюдалась в возрасте 15-18 лет (85%). При этом показатели функции остеобластов (остеокальцин и КЩФ) были ниже у девушек 15-18 лет по сравнению с юношами.

Показано, что у мальчиков активность ТРКФ статистически значимо не изменялась с возрастом, а у девочек снижалась на 30% к возрасту 15-18 лет параллельно со снижением остеосинтеза.

Уровень С-концевых телопептидов с возрастом уменьшался в группе девушек 15-18 лет, что свидетельствовало о снижении процессов разрушения костной ткани на фоне уменьшения костеобразования.

Анализ результатов исследования показателей кальций-фосфорного обмена костной ткани у здоровых детей разного возраста показал, что эти параметры находятся в пределах нормальных референтных значений (рис.1). Наиболее значимые возрастные колебания зарегистрированы для таких показателей как уровень кальциурии (снижение на 10% в возрастной группе 15-18 лет по сравнению с данными детей 7-11 лет ($p < 0,05$)) и фосфорурии (повышение на 44% в возрастной группе 15-18 лет по сравнению с данными

Таблица 2

Характеристика биохимических показателей системы формирования и резорбции костной ткани
у здоровых детей, n=152 ($X \pm S_x$)

Группы	Щелочная фосфатаза, Е/л	КЩФ, Е/л	Кислая фосфатаза, нмоль/с·л	ТРКФ, нмоль/с·л	С-концевые телопептиды, нг/мл	Остеокальцин, нг/мл	
Дети 7-18 лет, n=152	313,78±41,27	226,50±25,15	273,81±48,35	192,72±37,76	0,88±0,05	110,08±10,39	
Мальчики n=56	283,38±40,63	223,36±26,53	306,28±71,24	226,92±53,98	0,93±0,05	109,73±11,27	
Девочки n=96	344,19±41,90	229,63±23,69	241,33±35,64	158,51±26,73	0,86±0,02	110,37±11,07	
Возрастные группы	7-11 лет n=66	389,99±36,14	258,22±24,14	256,01±50,45	194,03±40,97	0,89±0,02	122,05±12,26
	12-14 лет n=47	330,44±50,71	249,30±21,49	345,33±47,89	194,78±30,76	0,80±0,04	126,95±15,56
	15-18 лет n=39	220,92±36,95	171,98±29,81	220,08±46,72	189,34±41,54	0,65±0,043 [#]	82,15±6,83 [#]

Примечание * - статистическая значимость различий показателей между мальчиками и девочками $p < 0,05$

- статистическая значимость различий показателей по сравнению с возрастной группой 7-11 лет $p < 0,05$

Таблица 3

Возрастная динамика изменений биохимических маркеров ремоделирования костной ткани у здоровых детей
в зависимости от пола ($X \pm S_x$)

Группа	Щелочная фосфатаза, Е/л	КЩФ, Е/л	Кислая фосфатаза, нмоль/с·л	ТРКФ, нмоль/с·л	С-концевые телопептиды, нг/мл	Остеокальцин, нг/мл	
7-11 лет	Мальчики n=31	274,08±15,58	216,38±12,48	264,88±71,77	205,39±56,83	0,94±0,02	134,3±8,3
	Девочки n=35	505,9±56,7*	300,05±35,8*	247,14±29,13	182,67±15,11	0,91±0,04	107,8±4,6*
12-14 лет	Мальчики n=13	329,27±59,02	242,97±21,27	369,56±78,40	223,95±46,36	0,91±0,03	93,0±10,3
	Девочки n=34	331,61±42,4	255,62±21,48	321,10±47,89	165,60±30,76	0,81±0,01	160,9±14,8*
15-18 лет	Мальчики n=12	246,78±47,30	210,73±15,85	284,40±23,55	251,42±28,76	0,86±0,02	101,9±9,2
	Девочки n=27	195,05±26,6 [#]	133,22±13,77* [#]	155,76±29,89* [#]	127,26±14,32*	0,68±0,01*	62,4±6,8* [#]

Примечание * - статистическая значимость различий показателей между мальчиками и девочками $p < 0,05$

#- статистическая значимость различий показателей по сравнению с возрастной группой 7-11 лет $p < 0,05$

детей 7-11 лет, $p < 0,05$), что связано с возрастанием потребности организма в кальции.

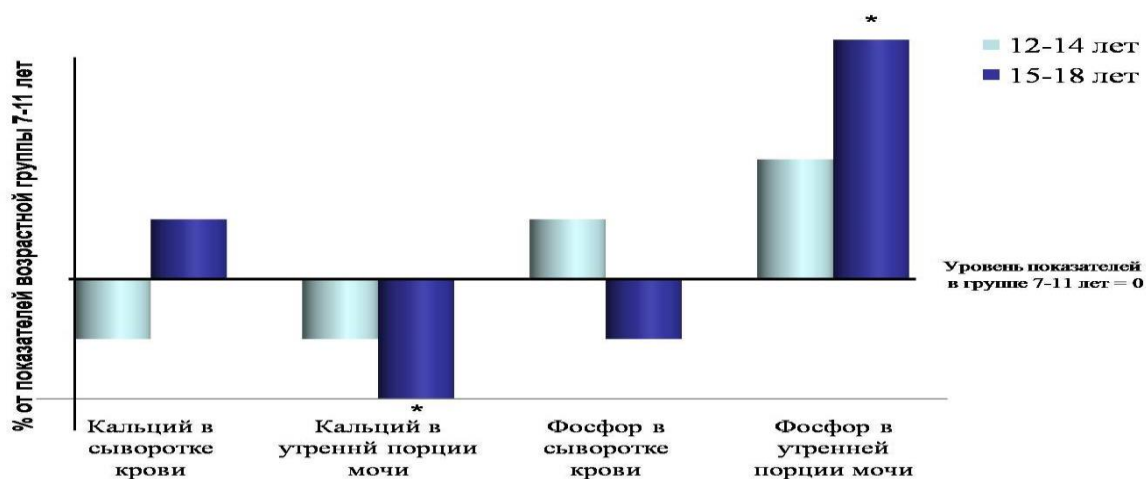


Рис. 1. Динамика показателей кальция –фосфорного обмена у здоровых детей и подростков.

Примечание: * - $p < 0,05$.

При этом обращает на себя внимание увеличение кальция в сыворотке крови в возрасте 15-18 лет у мальчиков на фоне высокого метаболизма кости в этот возрастной период, по сравнению с девочками.

Полученные результаты согласуются с данными многих авторов о том, что у детей именно в период вступления в пубертат и пубертатного ростового скачка активно протекают обменные процессы в костной ткани по сравнению с другими возрастными группами.

В настоящем исследовании был проведен анализ цитокинов, принимающих участие в ремоделировании костной ткани с про- и антирезорбтивной направленностью. Среди изучаемых цитокинов костную резорбцию стимулируют TNF- α и IL-1 β [Lerner U.H., et al., 2006 Azuma M.J., 2006; Коровина Н.А., Творогова Т.М., 2005]. Между тем, ряду медиаторов присуще протективное действие на костную ткань, как у IL-4, IL-1 Ra, INF- γ [Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., 2000, Храмова С.Н., Щеплягина Л.А., 2005]. Показано достоверное снижение цитокинов-стимуляторов резорбции костной ткани в виде снижения уровня TNF- α ($p < 0,05$) у мальчиков возрастной группы 12-14 лет и IL-1 β ($p < 0,05$) у девочек 15-18 лет по сравнению с показателями детей 7-11 лет. При этом активность системы цитокинов-ингибиторов резорбции костной ткани также понижалась. Зарегистрировано снижение INF- γ на 42% ($p < 0,05$) у мальчиков и девочек, IL-10 на 10% ($p < 0,05$) у мальчиков 12-14 лет по сравнению с показателями детей 7-11 летнего возраста. В целом, состояние системы цитокинов, модулирующих ремоделирование костной ткани у здоровых детей характеризуется динамическим равновесием, а возрастные колебания соответствуют фазам активности процессов ремоделирования костной ткани.

В соответствии с поставленными задачами было выполнено типирование отобранных для исследования полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм костной ткани (*VDR (F/f, B/b)*, *COL1A1 (RsaI)*, *COL1A2(RsaI)*, *COL2A1 (HindIII)*), и генов цитокинов: *IL1 β (+3953 A1/A2)*, *IL1RN (VNTR)*,

IL4(3'-UTR G/C) у 106 здоровых детей 7-18 лет с нормальными показателями КП. В данной выборке выявлено отклонение от РХВ для *VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* ($\chi^2=35,40$, $p=0,001$) за счет недостатка гетерозигот ($Hobs=0,218$, $Hexp=0,336$, $D=-0,378$). Для остальных изученных полиморфных маркеров отклонение от РХВ в контрольной выборке выявлено не было.

В контрольной группе установлены связи генотипов с количественными показателями состояния метаболизма костной ткани с полиморфными вариантами гена *VDR* (*B/b* и *F/f*): аллель *b* ассоциирован с пониженным уровнем *IL-1Ra* и остеокальцина, что отражает низкую активность остеосинтеза, а аллель *f* – с увеличением продукции *IL-1 β* (рис. 2). При исследовании связи полиморфизмов генов коллагена 1 и 2 типов с исследуемыми показателями ремоделирования костной ткани особенности выявлены только для гена *COL2A1* (*HindIII*). Носители полиморфных вариантов *CT+TT* данного гена характеризовались как снижением уровня ТРКФ, так и остеокальцина. В то время как для детей, носителей генотипов *CC* были характерны высокие показатели обменных процессов костной ткани. Таким образом, для здоровых детей с нормальными показателями КП характерны два типа метаболической активности костной ткани, определяемые генотипами гена *COL2A1*.

Комплексный анализ гомеостаза костной ткани у здоровых детей и подростков выявил зависимость показателей костного метаболизма, кальций-фосфорного обмена и цитокинов, как модуляторов процессов ремоделирования костной ткани, от возраста. При этом на фоне высокой частоты встречаемости поведенческих и социальных факторов риска развития остеопороза среди здоровых детей и подростков, минерализация костной ткани повышается с возрастом.



Рис. 2. Ассоциации изученных полиморфных вариантов генов с количественными признаками в контрольной группе

Характеристика детей и подростков со снижением прочности костной ткани

По результатам проведенного обследования 251 пациента со снижением КП установлено, что при первичном снижении КП достоверно чаще регистрировались жалобы и симптомы нарушения костного метаболизма

(рис.3) по сравнению с детьми со снижением КП на фоне основного заболевания, как фактора риска.

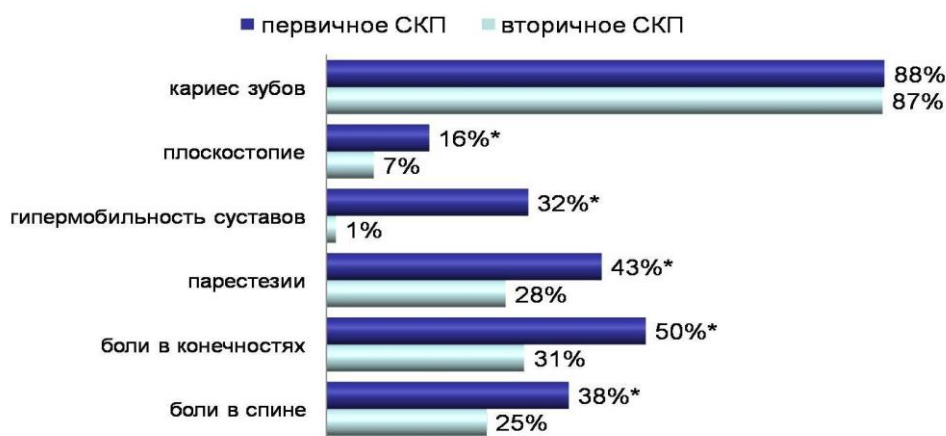


Рис 3. Клинические проявления при первичном и вторичном снижении костной прочности. . Примечание: * $p < 0,05$.

Анализ распространенности факторов риска развития остеопороза выявил отсутствие вредных привычек среди обследованных и низкий уровень физической активности по сравнению с группой условно-здоровых детей. Следует отметить высокую распространенность наследственного фактора (наличие в генеалогическом анамнезе атравматических переломов у родственников) в семьях детей с первичным снижением КП (42%) по сравнению с показателями контрольной группы (13%). Показатели фактического потребления кальция характеризовали дефицит данного элемента в среднем на 40% от возрастной нормы. Зарегистрирована тенденция к снижению уровня потребляемого кальция с увеличением возраста как в группе с первичным, так и с вторичным снижением КП.

Активность ремоделирования костной ткани при различных видах снижения КП характеризовалась однонаправленными изменениями (рис. 4).

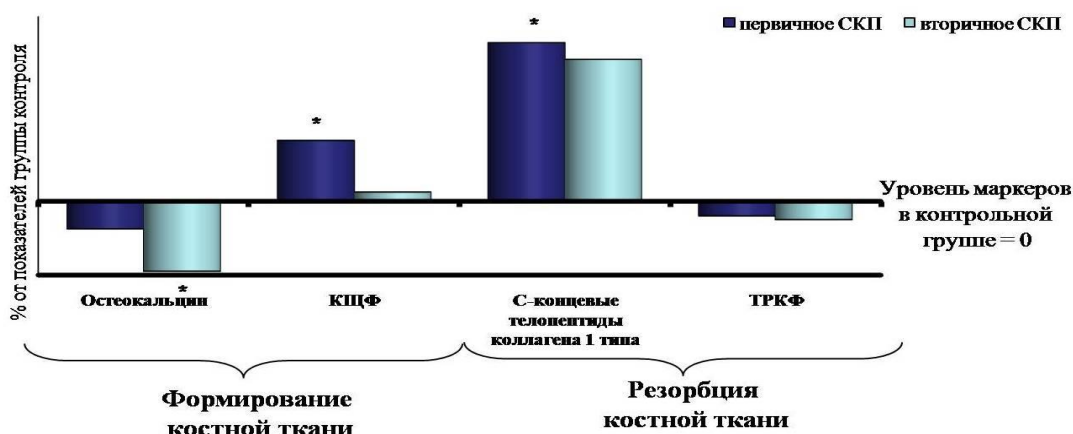


Рис. 4. Состояние системы ремоделирования костной ткани у детей с первичным и вторичным снижением костной прочности.

При первичном снижении КП зарегистрировано достоверное повышение активности системы резорбции и формирования костной ткани (повышение уровня продуктов деградации коллагена 1 типа в среднем в 1,9 раза и КЩФ на 33% по сравнению с показателями практически здоровых детей). При этом у

всех детей вторичным остеопорозом выявлена низкая активность остеобластов по показателю уровня остеокальцина в сыворотке крови, который был снижен на 38% по сравнению с данными практически здоровых детей ($p < 0,05$).

Результаты биохимического исследования в зависимости от нозологической формы выявили следующие особенности. В группе детей с первичным снижением КП отмечены более высокие показатели концентрации остеокальцина, ТРКФ в сыворотке крови при наличии переломов по сравнению с пациентами без переломов, что вероятно, отражает состояние системы ремоделирования, направленное на компенсацию дефекта (рис.5).

Анализ показателей резорбции и формирования костной ткани у детей со снижением КП на фоне хронического заболевания (рис. 5) показал четкую зависимость процессов ремоделирования костной ткани от вида патологического процесса, о чем свидетельствовали низкий уровень остеокальцина (на 50% ниже показателей детей контрольной группы) и ТРКФ (на 27% ниже показателей детей контрольной группы) при эпилепсии, более высокий уровень С-концевых телопептидов при целиакии (на 50% выше показателей контрольной группы).

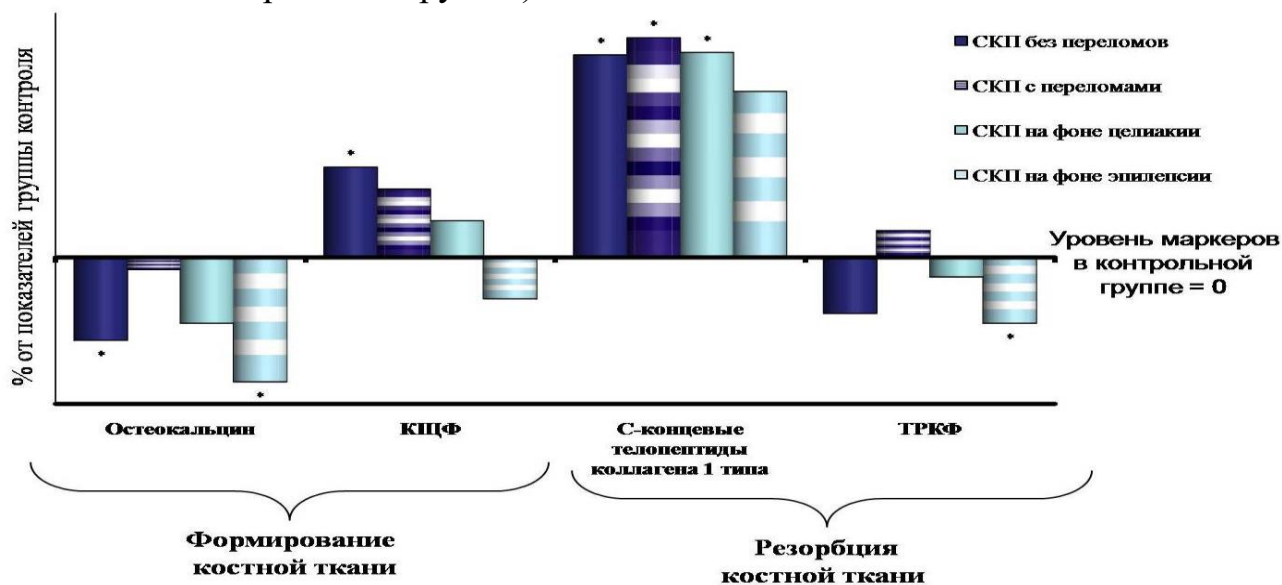


Рис. 5 Состояние системы ремоделирования костной ткани у детей со снижением костной прочности в зависимости от нозологии.

В группе пациентов со снижением КП на фоне основного заболевания наиболее выраженные изменения показателей ремоделирования костной ткани выявлены у пациентов с эпилепсией. Данные результаты, вероятно, обусловлены нежелательным действием антиконвульсантов и гиподинамией на костный метаболизм [Kulak С.А.М., et al., 2007]. В целом, данное заболевание характеризует низкая метаболическая активность костной ткани. Для целиакии характерно повышение С-концевых телопептидов, как результат реакции остеокластов на дефицит поступления кальция. Данные изменения связаны с патогенезом основного заболевания.

Таким образом, по данным анализа основных показателей костного метаболизма можно сделать вывод о наличии дисбаланса резорбции и

формирования костной ткани при исследуемой патологии. При этом в случае первичного снижения КП преобладают процессы резорбции костной ткани, при хронической патологии, сопровождающейся снижением КП, низкая активность костного метаболизма за счет дефицита кальция и витамина Д.

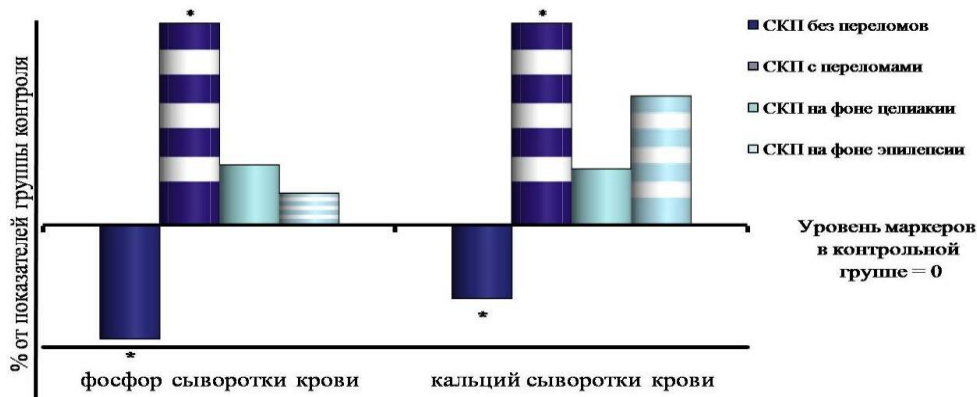


Рис.6. Характеристика кальций-фосфорного обмена у детей со снижением костной прочности в зависимости от нозологии.

При наличии переломов у детей с первичным снижением КП выявлено повышение кальция и фосфора в сыворотке крови по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об активности метаболических процессов (рис.6). Зарегистрировано достоверно высокое значение индекса фосфор-креатинин утренней мочи у мальчиков и девочек с вторичным снижением КП, а также в возрастной группе 15-18 лет по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о повышении экскреции фосфора в связи с дефицитом кальция как субстрата для минерализации костного матрикса.

При анализе показателей системы цитокинов-модуляторов костного метаболизма у детей зарегистрировано однонаправленные изменения при всех видах снижения КП в виде повышения уровня TNF- α (в 3 раза), IFN- γ (в 2 раза), а также снижения IL-4 (в 1,4-1,8 раз) (рис. 7).

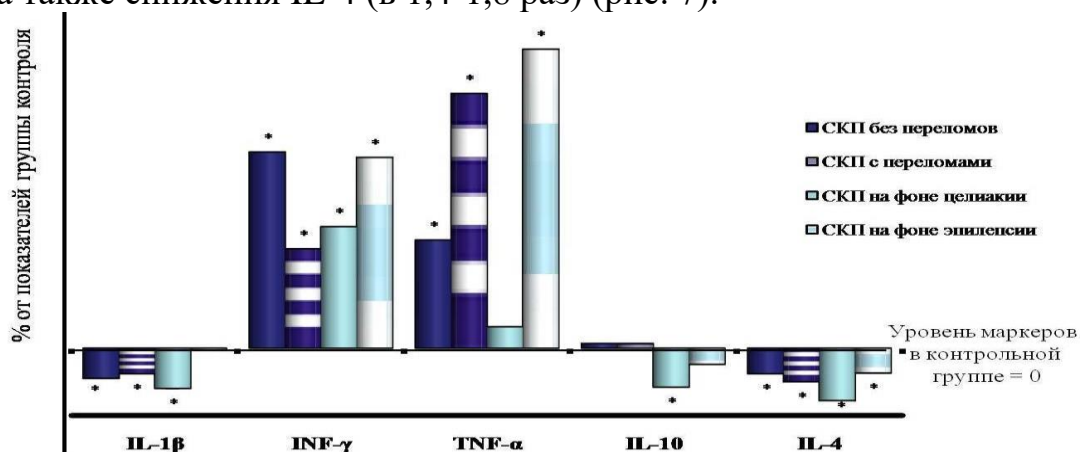


Рис.7. Характеристика цитокинов, контролирующих ремоделирование костной ткани у детей с первичным и вторичным снижением костной прочности в зависимости от нозологии.

При первичном снижении КП установлена сопряженность активности процессов формирования костной ткани, состояния модуляторов и продуктов ее резорбции (рис. 8). Обращает на себя внимание факт обратной

корреляционной связи показателей прочности костной ткани по данным КУС и уровня КЩФ ($r=-0,492$, $p<0,01$). Вероятно, при снижении КП в детском возрасте имеет место активация остеобластов и повышение КЩФ, находящегося в обратной зависимости от уровня прорезорбтивного TNF- α ($r=-0,718$, $p<0,01$). Последний в повышенных концентрациях способен подавлять функцию остеобластов [Рожинская Л.Я., 2000]. Кроме того, система ремоделирования костной ткани находится в тесной взаимосвязи с показателями фосфорного обмена.

При снижении МП на фоне основного заболевания выявлена значимая сопряженность показателей резорбции костной ткани и обмена кальция (рис. 9). В отличие от первичного снижения КП процессы формирования и резорбции костной ткани характеризуются низкой сопряженностью. При этом показатели КП находятся в прямой зависимости от IL-1 β и обратной зависимости от INF- γ .

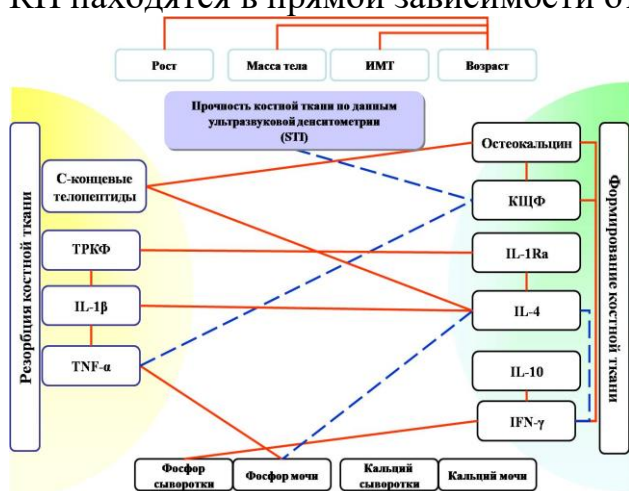


Рис. 8. Корреляционные связи при первичном снижении КП.

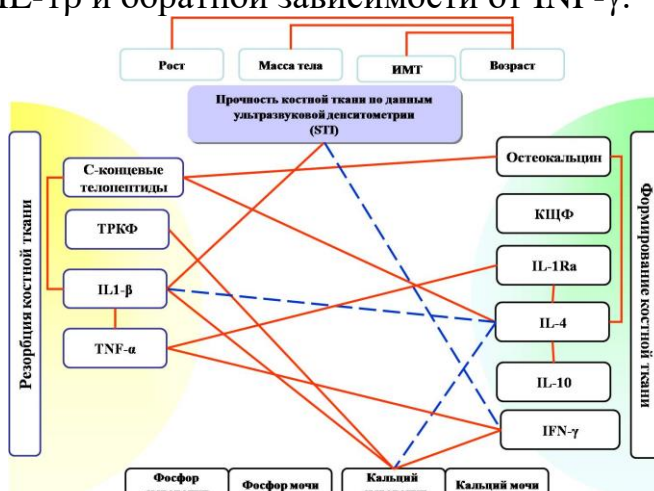


Рис. 9. Корреляционные связи при вторичном снижении КП.

На уровень кальция в сыворотке крови прямое влияние оказывают ТРКФ и IL-1 β , который также прямо связан с С-концевыми телопептидами. Противорезорбтивный IL-4 находится в обратной зависимости как от уровня кальция в сыворотке крови, так и от IL-1 β . Таким образом, при снижении КП на фоне основного заболевания, нарушения кальциевого обмена являются ведущими, однако, иммунологическая компонента также значимо присутствует.

Вклад генетических факторов в развитие остеопороза у детей

Следующим этапом явилось исследование вклада генов коллагена и генов-модификаторов иммунного ответа в развитие снижения КП у детей. Сравнение частот аллелей изученных полиморфизмов между контрольной группой и выборкой больных со снижением КП не выявило ассоциаций ни для одного из полиморфных маркеров генов *VDR* (*B/b*, *F/f*), *COL1A1* (*RsaI*), *COL1A2* (*RsaI*), *COL2A1* (*HindIII*), *IL 1- β* (+3953 *A1/A2*), *IL 1RN* (*VNTR*), *IL4* (3'-*UTR G/C*). В дальнейшем выполнялся поиск ассоциации полиморфных маркеров с первичным и вторичным снижением КП методом случай-контроль. При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма *B/b* гена *VDR* в группе больных с первичным снижением КП отмечена тенденция к ассоциации

с заболеванием ($p=0,071$). Обнаружена ассоциация с патологией полиморфизма *IL4*G/C 3'-UTR* в группах больных первичным снижением КП ($\chi^2=4,92$; $p=0,026$). Показано, что аллель *G* ассоциирован с развитием снижения КП при отсутствии хронического заболевания, как фактора риска остеопороза - $OR = 1,83$ (95% CI: 1,07–3,31).

Впервые установлено, что в детском возрасте при первичном снижении КП у носителей генотипа *CC* гена *COL1A1 (RsaI)* зарегистрированы более низкие значения показателей ультразвуковой денситометрии STI, а носители *CT+TT* генотипов гена *COL1A2 (RsaI)* характеризовались более высокими уровнями IL-1Ra и TNF- α по сравнению с генотипом *CC*. Гетерозиготные варианты *A1A2* и *A1A3 VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* отличались пониженным уровнем TNF- α и высоким уровнем IL-4 и INF- γ .

Следует отметить, что аналогично группе практически здоровых детей в выборке пациентов со снижением КП зарегистрировано отклонение от РХВ для *VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* ($\chi^2=16,92$, $p=0,7 \times 10^{-5}$) за счет недостатка гетерозигот (Hobs=0,133, Hexp=0,302, D= -0,452). Получена ассоциация полиморфизма *B/b* гена *VDR* со снижением КП на фоне основного заболевания ($\chi^2=4,98$, $p=0,031$; $\chi^2=4,93$, $p=0,026$) при сравнении частот генотипов и аллелей соответственно. Аллель *B* полиморфизма *B/b* ассоциирован с вторичным снижением КП $OR = 1,83$ (95% CI: 1,07-3,15). В этой же группе больных при сравнении частот аллелей обнаружена ассоциация с патологическим фенотипом для полиморфизма гена *IL4 G/C* ($\chi^2=3,96$, $p=0,046$). Аллель *G* ассоциирован с развитием вторичного снижения КП $OR = 1,98$ (95% CI: 1,01-3,89). Полученные ассоциации аллеля *G* гена *IL4(3'-UTR G/C)* с первичным и вторичным снижением КП свидетельствует о вкладе иммунных факторов в развитие остеопороза у детей. Интересен факт, что при всех видах снижения КП содержание данного цитокина было снижено по сравнению с детьми контрольной группы. IL-4 относится к антирезорбтивным цитокинам, и возможно, его снижение влияет на состояние костной плотности [Насонов Е.Л., 2009]. При снижении КП на фоне основного заболевания, как фактора риска остеопороза, получены две прямые зависимости IL-4 от уровня остеокальцина ($r=+0,894$, $p<0,01$) и С-концевых телопептидов ($r=+0,987$, $p<0,05$) и одна обратная - с кальцием сыворотки ($r=-0,684$, $p<0,05$) крови, что еще раз свидетельствует о вовлеченности данного цитокина в регуляцию костного метаболизма. Анализ характеристики исследуемых полиморфизмов генов, контролирующих метаболизм костной ткани, при вторичном снижении КП выявил тесную взаимосвязь носительства генотипов *F/f+ff* гена *VDR* с повышением уровня КЩФ, IFN- γ , IL-10 (рис. 10, 11). Для генов, контролирующих уровень цитокинов, выявлены следующие особенности: редкие гетерозиготные варианты *A1A2* и *A1A3 VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* ассоциированы с повышенным содержанием остеокальцина и низкими значениями концентрации TNF- α ; для носителей *A1A2* и *A2A2* вариантов гена *IL1* зарегистрированы достоверно значимые высокие показатели IL1Ra и IL-4 в сочетании с пониженными значениями концентрации INF- γ (рис. 10, 11).

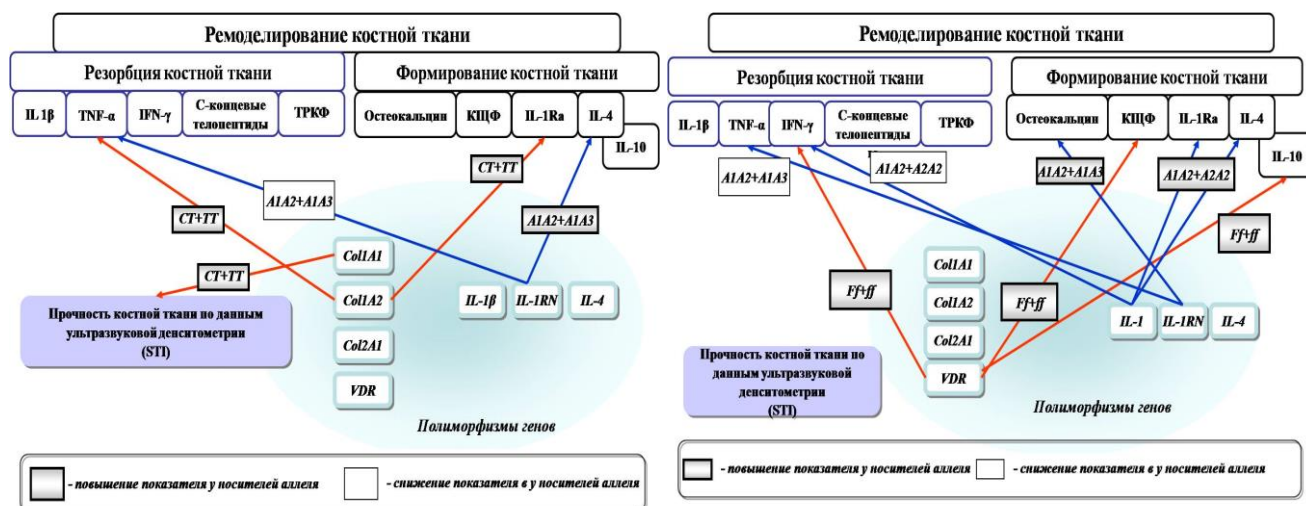


Рис. 10. Ассоциации изученных полиморфных вариантов генов коллагена и модификаторов иммунного ответа с количественными признаками при первичном снижении КП.

Рис. 11. Ассоциации изученных полиморфных вариантов генов коллагена и модификаторов иммунного ответа с количественными признаками при вторичном снижении КП.

Таким образом, среди изученных генов-модуляторов ремоделирования костной ткани только носители генотипов VNTR полиморфизма гена *IL1RN* имеют достоверно значимые отличия показателей костного метаболизма, как при первичном, так и при вторичном снижении КП у детей. Однако выявленные особенности связаны с различными эффекторами резорбции и формирования костной ткани. Полученные данные свидетельствуют о различии механизмов снижения КП при разных патологических состояниях.

В целом результаты исследования показали значимость генетического контроля над системой ремоделирования костной ткани, как в норме, так и при патологии. При этом у здоровых детей генетически детерминированы системы резорбции и синтеза костной ткани, что определяет физиологическую прочность костной ткани. При вторичном и первичном снижении КП определенные аллельные варианты генов оказывают влияние на активность процессов остеосинтеза и резорбции костной ткани, а также их модуляторов, на примере цитокинов.

Организация профилактики у детей и подростков

Среди модифицируемых факторов риска развития остеопороза у детей и подростков весомая роль принадлежит поведенческим и социальным (образ жизни, уровень физической активности, наличие вредных привычек, полноценность питания). В связи с этим нами была предложена медико-социальная программа по минимизации воздействия выше перечисленных факторов среди здоровых школьников, заключающаяся в проведении обучающих профилактических мероприятий (организация «Школы здорового питания и образа жизни», проведение занятий с целью повышения уровня знаний о роли кальция для здоровья человека, проведение школьной олимпиады и телемоста со школами области). По результатам реализации программы зарегистрировано повышение уровня потребления кальция в суточном рационе через 6 месяцев на 5%, что не было статистически значимым.

В отличие от практически здоровых детей у пациентов со снижением КП вне зависимости от этиологии патологического процесса уже реализован механизм дезорганизации системы ремоделирования костной ткани. В связи с этим существует необходимость разработки и внедрения комплекса реабилитационных мероприятий, способных уменьшить прогрессирование заболевания. Одним из вариантов такой реабилитации может служить работа «Кабинета остеопороза». Основным направлением работы кабинета являлось обследование больных, проведение обучения и коррекция дефицита кальция и витамина Д₃ (Кальций Д₃ Никомед, Норвегия). Эффективность предлагаемой системы реабилитации подтверждена увеличением потребления кальция с продуктами питания через 6 месяцев, наблюдаемое в группе детей с первичным остеопорозом и переломами ($p=0,002$). Через шесть месяцев после обучения и приема карбоната кальция с витамином Д₃ отмечена стабилизация процессов костного метаболизма во всех группах, за исключением группы детей с первичным снижением КП и переломами. При эпилепсии и целиакии отмечено статистически значимое повышение остеосинтеза за счет увеличения уровня остеокальцина, и активности КЩФ у всех детей. Уменьшение резорбции в виде снижения активности ТРКФ имело место только у пациентов с эпилепсией ($p=0,04$). Не отмечено положительной динамики показателей костного ремоделирования у пациентов с первичным остеопорозом и переломами.

Положительная динамика показателей прочности костной ткани по данным КУС зарегистрирована у 89% пациентов с целиакией (повышение STI от 1 до 3,5% ($2,11\pm 0,02\%$)), у 67% обследованных детей с эпилепсией (повышение STI от 1 до 5% ($2,65\pm 0,03\%$)). При переломах повышение прочности костной ткани по данным КУС через 6 месяцев отмечено у 33% (повышение STI от 0,7 до 1,8 % ($1,25\pm 0,01\%$)). Отсутствие эффекта от коррекции препаратами карбоната кальция и витамина Д в группе детей с переломами требует назначения лекарственных препаратов, разрешенных к применению при остеопорозе в детской практике и пролонгирования приема препаратов кальция.

ВЫВОДЫ:

1. Установлена высокая распространенность модифицируемых факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани (низкая физическая активность, несоответствие потребления кальция возрастным нормам, наличие вредных привычек) в одномоментном эпидемиологическом исследовании выборки 802 школьников (здоровых - 551 человек и 251 ребенок со снижением костной прочности). Клинические проявления при первичном снижении костной прочности характеризуются жалобами на боли в спине (39%), в конечностях (51%), парестезии (44%), нарушением осанки (53%), плоскостопием (16%), кариесом зубов (88 %).
2. Показатели костного ремоделирования здоровых детей зависят от возраста и пола. Наиболее активно метаболические процессы в костной ткани происходят в возрасте 12-14 лет, у девочек они стартуют в возрасте 7-11 лет, у мальчиков сохраняют высокую активность и в 15-18 лет. Для здоровых детей с

нормальными показателями минеральной плотности костной ткани характерны два типа метаболической активности костной ткани, обусловленных полиморфизмом гена *COL2A1* (*HindIII*).

3. Показана различная направленность процессов костного ремоделирования при первичном и вторичном снижении костной прочности. Для первичного снижения костной прочности характерно повышение уровня С-концевых телопептидов, для вторичного – угнетение костного метаболизма (низкое содержание остеокальцина).

4. Для детей и подростков со снижением прочности костной ткани характерно значительное повышение уровня прорезорбтивных цитокинов (TNF- α) и пониженный уровень цитокинов с антирезорбтивным эффектом (IL-4).

5. Установлена ассоциация полиморфизма гена *IL4* (3'-UTR G/C) (аллель G) с первичным (OR=1,83) и вторичным (OR=1,98) снижением костной прочности, а также полиморфизма гена *VDR* (B/b) (аллель B) (OR=1,83) с вторичным снижением костной прочности.

6. Полиморфный вариант *RsaI* гена *COL1A1* обуславливает вариабельность показателей прочности костной ткани при первичном снижении костной прочности, а при вторичном снижении костной прочности различия показателей костного метаболизма связаны с вариантами *F/f* гена *VDR* и генов системы интерлейкина-1 (*IL1 β +3953A1/A2*, *IL1RN-VNTR*).

7. Применение препаратов карбоната кальция и витамина D₃ курсом 6 месяцев положительно влияет на костный метаболизм во всех группах пациентов, за исключением больных с первичным остеопорозом и переломами.

Практические рекомендации

1. Результаты распространенности модифицируемых факторов риска среди школьников рекомендуется учитывать работникам департаментов здравоохранения и образования для адекватного планирования лечебной и профилактической помощи в организованных детских коллективах.

2. Полученные показатели ремоделирования костной ткани для детей города Томска могут использоваться при оценке состояния системы костного метаболизма у детей 7-18 лет.

3. При проведении диспансеризации школьников рекомендовано рассчитывать потребление пищевого кальция и проводить его коррекцию с учетом физиологических возрастных норм.

4. При эпилепсии и целиакии рекомендуется применение карбоната кальция с витамином D в возрастной дозировке до физиологической нормы потребления курсом не менее 6 месяцев. Терапия препаратами карбоната кальция и витамина D в течение 6 месяцев недостаточна при первичном снижении костной прочности с переломами.

5. Полученные результаты (выделенные факторы риска, их распространенность, эффективность проведенных мероприятий) должны

учитываться при разработке профилактических и терапевтических мероприятий региональными центрами профилактики остеопороза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Кондратьева, Е.И. Динамика показателей костного ремоделирования у детей с остеопенией на фоне медикаментозного восполнения кальция/ Кондратьева Е.И., Рыжакова Н.А., Гаприндашвили Е.Г.//Материалы 3-й научно-практической конференции посвященной памяти А.Ф. Родина (Родинские чтения) «Инновационные технологии в акушерстве и неонатологии». 2007.С.27-28.
2. Суханова, Г.А. Биохимические критерии идиопатического остеопороза при переломах у детей/ Суханова Г.А., Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Степаненко Н.П., Павлова А.А.// Клиническая Лабораторная диагностика. 2007. №9. С.68.
3. Гаприндашвили, Е.Г. Обеспеченность кальцием детей в группах риска по развитию остеопении и возможности коррекции/ Гаприндашвили Е.Г., Кондратьева Е.И., Рыжакова Н.А.// Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием (Екатеринбург, 6-8 октября 2008 г.). – Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008. – С.20.
4. Кондратьева, Е.И. Опыт организации медицинской помощи детям из групп риска по остеопеническому синдрому в городе Томске/ Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Рыжакова Н.А.// Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием (Екатеринбург, 6-8 октября 2008 г.). – Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008. – С.21-22.
5. Кондратьева, Е.И. Особенности ремоделирования костной ткани в семьях, имеющих детей с остеопорозом/ Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Рыжакова Н.А.// Тезисы докладов III российского конгресса по остеопорозу с международным участием (Екатеринбург, 6-8 октября 2008 г.). – Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008. – с.22-23.
6. Кондратьева, Е.И. Полиморфизм гена рецептора витамина Д и генов цитокинов при остеопении у детей / Кондратьева Е.И., Рудко А.А., Гаприндашвили Е.Г. // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием (Екатеринбург, 6-8 октября 2008 г.). – Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008. – С.65-66.
7. Кондратьева, Е.И. Распространенность дефицита кальция в питании детей различного возраста/ Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г.//Материалы седьмого российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». 2008. С.55.
8. Кондратьева, Е.И. Особенности ремоделирования костной ткани при вторичном остеопорозе у детей/ Кондратьева Е.И., Суханова Г.А., Гаприндашвили Е.Г., Рыжакова Н.А. // Материалы седьмого Российского Конгресса «Современные Технологии в педиатрии и детской хирургии». 2008. С.303.
9. Кондратьева, Е.И. Дефицит кальция в питании детей различного возраста в г.Томске / Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г.// Мать и дитя в Кузбассе. 2008. №2. С. 17-20.
10. Суханова, Г.А. Нарушения метаболизма костной ткани при остеопорозе у детей / Суханова Г.А., Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Павлова А.А., Кувшинов Н.Н., и др.//Астраханский медицинский журнал. 2008. Том 3 №3. С.235-237.
11. Кондратьева, Е.И. Опыт оказания медицинской помощи детям с остеопенией в городе Томске/ Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Рыжакова Н.А.// «Мать и дитя в Кузбассе». 2008. №3. С.10-12.
12. Кондратьева, Е.И. Остеопения у детей и подростков. Что должны знать дети и родители/ Кондратьева Е.И., Н.А. Рыжакова, Е.Г. Гаприндашвили//. - Томск: Изд-Во «Печатная Мануфактура», 2008. – 20 С.
13. Гаприндашвили, Е.Г. Потребление кальция современными школьниками/ Гаприндашвили Е.Г., Кондратьева Е.И., Рыжакова Н.А.//Тезисы I конгресса федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Киев, 19-21 мая 2009 г.). – Киев: «Педиатрия, акушерство и гинекология»,№3, 2009. – С.36-37.

14. Гаприндашвили, Е.Г. Оценка факторов риска остеопении у современных школьников/ Гаприндашвили Е.Г.// Материалы VII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей - наше будущее». 2009. С. 24-27.
15. Кондратьева, Е.И. Опыт организации работы по профилактике остеопороза среди детского населения в городе Томске/Кондратьева Е.И., Линок Е.А., Гаприндашвили Е.Г., Рыжакова Н.А.// Материалы III Сибирского Конгресса «Человек и лекарство» (Красноярск,2009). С. 159-163.
16. Гаприндашвили Е.Г. Изучение потребления кальция и показателей костного метаболизма у школьников города Томска/ Гаприндашвили Е.Г.// Педиатрическая фармакология. 2010. - Том 7, №1. - С.35-36.
17. Кондратьева, Е.И. Потребление кальция кормящими женщинами и детьми различного возраста в городе Томске/Кондратьева Е.И., Барабаш Н.А., Гаприндашвили Е.Г., Станкевич С.С. // Бюллетень Сибирской медицины. 2009. –Том 8, №4. С55-60.
18. Кондратьева, Е.И. Учебное пособие. Снижение минеральной плотности костной ткани у детей и подростков/ Кондратьева Е.И., Рыжакова Н.А., Гаприндашвили Е.Г.// Томск 2010, С.40.
19. Кондратьева, Е.И. Потребление кальция школьниками Сибири и Краснодарского края//Кондратьева Е.И., Гаприндашвили Е.Г., Сутовская Д.В., Хапачева Д.В.// Вопросы детской диетологии. 2010.-Том 8, №2.-С.19-24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	- индекс массы тела
КП	-костная прочность
КУС	– количественная ультрасонометрия
КЩФ	– костная щелочная фосфатаза
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
РХВ	– равновесие Харди-Вайнберга
СКП	- снижение костной прочности
ТРКФ	– тартрат-резистентная кислая фосфатаза
ВUA	– широковолновое рассеяние ультразвуковой волны
DEXA	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
IL 1Ra	–рецепторный антагонист интерлейкина 1
IL-10	– интерлейкин 10
IL-1β	– интерлейкин 1β
IL-4	– интерлейкин 4
INF-γ	– интерферон γ
SOS	– скорость распространения ультразвуковой волны