

На правах рукописи

**КИСЕЛЕВА
АНАСТАСИЯ ЛЬВОВНА**

**ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАСОНОМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ КОСТНОЙ
ПРОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

**14.01.08 - педиатрия
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

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

Томск – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Огородова Людмила Михайловна

доктор медицинских наук

Килина Оксана Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Матковская Тамара Васильевна
Фролова Ирина Георгиевна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится « » _____ 2010 г. в _____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 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 работы. Остеопороз (ОП) – системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением микроархитектоники, что снижает прочность кости и увеличивает риск переломов. Эпидемиологические исследования убедительно доказали, что проблема ОП у взрослых пациентов начинается с детского возраста [Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2003]. Формирование костей происходит в ранние годы жизни, их масса (минеральная плотность) становится максимальной к 18-20 годам. Нарушение процессов костеобразования у ребёнка под действием так называемых преморбидных состояний или хронических болезней ведёт к снижению костной массы уже в детском возрасте и, как следствие, к повышенному риску развития остеопороза и переломов костей в последующем [Сытый В.П., 2004]. В связи с этим изучение особенностей формирования костной массы у детей является актуальным направлением современной медицины. Наряду с этим, проблема снижения костной прочности в детском возрасте актуальна и в связи с высокой распространённостью среди детей заболеваний и состояний, являющихся причиной развития вторичного ОП [Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2003]. Несмотря на актуальность, значение медико-социальных проблем ОП для педиатрической практики пока не нашло должного понимания в России, что связано с немногочисленностью исследований. 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].

Инструментальные методы являются основными в диагностике ОП, среди которых костной денситометрии отводится ведущее место. Применение костной денситометрии при исследовании детей связано с некоторыми трудностями. [Почкайло А.С., Жерносек В.Ф., 2007]. Прежде всего, это отсутствие референтных баз данных для детей в оснащении денситометров. Для определения степени снижения минеральной плотности костной ткани на денситометре используется единый универсальный диагностический показатель - Т-критерий, который определяется как отношение фактической костной массы обследуемого к пиковой костной массе молодых здоровых людей того же пола, рассчитываемое в процентах и стандартных отклонениях. В педиатрической практике использование Т-критерия для интерпретации результатов денситометрии не приемлемо, с этой целью используется Z-критерий - сравнение с показателями, стандартизованными по возрасту. Однако, даже наличие в программном обеспечении возможности расчёта Z-критерия не позволяет учесть влияние вариантов физического развития детей на показатели костной массы и костной прочности [Зоркальцева О.П., Завадовская В.Д., 2006; Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., 2005].

Одним из методов оценки костной прочности у детей является костная ультрасонометрия (КУС), основанная на измерении скорости распространения

ультразвуковой волны по поверхности кости, а также измерении рассеивания волны в кости. Указанные параметры отражают эластичность, плотность и жесткость костной ткани. Преимущества метода КУС перед рентгеновской денситометрией в педиатрической практике очевидны: отсутствие лучевой нагрузки, быстрота исследования и экономическая доступность [Самохина Е.О., Щеплягина Л.А., 2006], что приобретает особое значение при динамических исследованиях минеральной насыщенности костной ткани в ходе болезни и эффективностью назначаемой терапии [Krieg M.A., Barkmann R., Gonnelli S. с соавт., 2008]. Перечисленные преимущества позволяют применять этот метод в качестве скрининга снижения костной прочности у детей. По мнению ряда исследователей в ближайшем будущем КУС займет одну из ведущих позиций в выявлении индивидов со снижением параметров костной прочности [Vu T. T., 2005; Pedrotti L., Mora R., Bertani V. с соавт., 2007]. В то же время возможности КУС как метода скрининговой диагностики ОП, пригодного для оценки костной прочности у детей, ограничены отсутствием референтных баз данных.

Известны два основных подхода к разработке референтных баз данных для детей: с использованием метода перцентильного распределения и метода стандартных отклонений. Данные методы не учитывают физическое развитие ребёнка, которое ассоциировано с накоплением костной массы, при этом для педиатрии учет физического развития ребенка является наиболее важным в связи с динамикой ростовых процессов в детстве. Учесть варианты развития можно, используя стандартизацию, например, по антропометрическим показателям [Nohara T., Ueda M. с соавт., 2009]. В России данный подход применен для рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии [Моисеева Т.Ю., 2004], в то время как использование костной ультрасонометрии в педиатрической практике и создание нормативов костной прочности для детей остается открытым.

Цель исследования. Разработать референтную базу показателей костной прочности для детей г. Томска и оценить возможности использования костной ультрасонометрии при заболеваниях, повышающих риск развития вторичного остеопороза.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние возрастных, половых и антропометрических параметров на прочность костной ткани у детей по данным костной ультрасонометрии пяточной кости, и на основании этого создать референтную базу нормативов костной прочности детей г. Томска.
2. Выявить влияние бронхиальной астмы (БА) и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на показатели костной прочности у детей.
3. Установить значение клинического течения сахарного диабета (СД) 1 типа в снижении костной прочности у детей.
4. Оценить возможности метода костной ультрасонометрии и разработанной для него референтной базы в диагностике снижения

костной прочности у детей, находящихся в группе риска по развитию вторичного остеопороза.

Научная новизна. Впервые аргументировано влияние не только возраста и пола, но и антропометрических данных на показатели костной прочности по результатам КУС пяточной кости.

Впервые разработана референтная база в виде перцентильных таблиц и кривых показателей прочности кости, учитывающих возрастные, половые и антропометрические характеристики.

Впервые научно обоснована возможность эффективного применения метода КУС пяточной кости в диагностике снижения костной прочности у детей на основании сравнения показателей условно здоровых детей и детей с риском развития вторичного остеопороза.

Впервые доказано отсутствие влияния ИГКС на костную прочность детей, больных бронхиальной астмой, по данным КУС пяточной кости.

Впервые определены факторы риска снижения костной прочности у детей, больных бронхиальной астмой: низкая физическая активность и недостаточное употребление молока и кисломолочных продуктов.

Подтверждены данные о влиянии лабильного течения, длительности заболевания, дозы инсулина и сосудистых осложнений на костную прочность у детей, больных СД 1 типа, по результатам костной ультрасонометрии.

Практическая значимость. Разработанная референтная база данных показателей КУС позволит выявлять детей со снижением костной прочности. Перцентильные таблицы показателей КУС с учетом антропометрических данных детей позволят исключить гипо- и гипердиагностику снижения костной прочности.

Полученные в результате исследования данные о наиболее значимых факторах риска, влияющих на снижение костной прочности среди детей, будут способствовать активизации профилактических мероприятий по снижению риска развития низкой прочности кости и последующих остеопоротических переломов у детей, и, тем самым, приводить к уменьшению инвалидизации жителей г. Томска.

Обоснование объективности использования метода КУС в оценке потерь костной прочности среди детей г. Томска позволит широко использовать данный инструментальный, не несущий лучевой нагрузки и экономически доступный метод для своевременной диагностики снижения костной прочности у детей и выявлению риска возникновения переломов у пациентов, страдающих заболеваниями, повышающими риск развития остеопороза.

Научно обосновано применение метода КУС в качестве одного из обязательных методов при обследовании детей, больных СД 1 типа, с целью раннего выявления снижения костной прочности.

Часть данного исследования осуществлялась в рамках выполнения областной целевой программы «Дети Томской области» в течение 2008-2009 гг. В Департамент здравоохранения Томской области представлен подробный

отчет о состоянии проблемы снижения костной прочности у детей и референтная база данных показателей костной прочности детей г. Томска.

Положения, выносимые на защиту:

1. Показатели костной прочности у детей зависят от возраста, пола и антропометрических данных, среди которых наибольшее значение имеет рост. Костная ультрасонометрия пяточной кости с использованием референтной базы в виде перцентильных таблиц и кривых показателей костной прочности для детей, учитывающих возрастные, половые и антропометрические характеристики, является объективным методом выявления снижения костной прочности, что, наряду с отсутствием лучевой нагрузки, позволяет рекомендовать данный метод для массовых осмотров детского населения.
2. Регулярная базисная терапия бронхиальной астмы с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов не влияет на показатели костной прочности и биохимические маркеры костного метаболизма. Факторами риска снижения костной прочности у детей, страдающих бронхиальной астмой, являются низкая физическая активность и недостаточное употребление молока и кисломолочных продуктов.
3. Лабильное течение сахарного диабета 1 типа, стаж болезни, величина дозы инсулина и сосудистые осложнения ассоциированы у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, со снижением костной прочности по данным разработанной референтной базы показателей ультрасонометрии.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на VI межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров, «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 2007), VIII международном конгрессе молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2007), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009), XIII конгрессе педиатров России (Томск, 2009), совещаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (Томск, 2008 - 2010).

Внедрение в практику. Полученные результаты используются в работе кабинета профилактики остеопороза консультативно-диагностического центра клиник СибГМУ. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета и на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии для студентов педиатрического и лечебного факультетов и в рамках цикла ФУВ «педиатрия» для интернов и ординаторов-педиатров.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 16 работ, в том числе 2 полнотекстовые журнальные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных результатов, обсуждения и выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 53 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 197 работ, из

которых 55 отечественных и 142 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета (зав. каф., член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор Л.М. Огородова), кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. каф., д-р мед. наук, профессор Завадовская В.Д.), на базе консультативно-диагностического центра клиник СибГМУ (главный врач – Шевелев В.М.), отделения клинической аллергологии и иммунологии ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск (гл. врач – В.А.Сальников).

Объём основной выборки для формирования референтных значений установлен с помощью калькулятора расчета размера выборки, для чего рассчитана генеральная совокупность условно здоровых детей: в Томской области всего 195 000 детей, из них около 40% (78 000 детей) составляют дети I и II групп здоровья. При доверительной вероятности 99%, доверительном интервале 5% достаточный размер выборки составляет 660 человек.

В данном исследовании в основную группу вошли 800 условно здоровых детей, не страдающих болезнями, обуславливающими риск развития вторичного ОП (без хронической патологии, нарушающей обмен кальция и фосфора, а также отрицательно влияющей на формирование и минерализацию костной ткани), в возрасте от 5 до 17 лет, 441 девочка и 359 мальчиков. Группы детей различного возраста и пола по числу обследованных были сопоставимы.

В группы сравнения вошли 120 детей, страдающих БА и получающих лечение ИГКС, 49 девочек и 71 мальчик, расцениваемые как группа риска развития сниженной костной массы по сравнению с нормой, а также 59 детей (23 девочки и 36 мальчиков), больных СД 1 типа, - дети с заведомо замедленным формированием костной массы.

Критерии включения в исследование для условно здоровых детей:

- 1) Пациенты в возрасте от 5 до 17 лет
- 2) Отсутствие болезней, обуславливающих риск развития вторичного ОП и включенных в классификацию, принятую Президиумом российской ассоциации по остеопорозу (1997)
- 3) Отсутствие глюкокортикостероидной терапии в течение 1 года и абсолютное отсутствие терапии цитостатиками и тиреоидными гормонами
- 4) Письменное согласие пациентов

Критерии исключения для условно здоровых детей:

- 1) Наличие заболеваний, обуславливающих риск развития вторичного остеопороза и включенных в классификацию, принятую Президиумом российской ассоциации по остеопорозу (1997), в том числе требующих длительной глюкокортикостероидной терапии
- 2) Наличие вредных привычек (алкоголизм, курение)
- 3) Попадание величин массы и роста тела в область 1 коридора (до 3 центиля) центильной шкалы соответствующего возраста и пола

4) Нежелание пациента и/или его родителей принимать участие в исследовании

Критерии включения в исследование для групп сравнения:

- 1) Пациенты в возрасте от 5 до 17 лет
- 2) Наличие болезней, обуславливающих риск развития вторичного остеопороза и включенных в классификацию, принятую Президиумом российской ассоциации по остеопорозу (1997) (СД 1 типа), в том числе заболеваний, требующих длительной глюкокортикоидной терапии (БА).
- 3) Письменное согласие пациентов

Критерии исключения для групп сравнения:

- 1) Наличие вредных привычек (алкоголизм, курение)
- 2) Попадание величин массы и роста тела в область 1 коридора (до 3 центиля) центильной шкалы соответствующего возраста и пола
- 3) Нежелание пациента и/или его родителей принимать участие в исследовании

Методы исследования

Клинико-анамнестический метод. Проведен анализ медицинской документации, интервьюирование пациентов и их родителей с помощью разработанных анкет, включающих вопросы о факторах риска снижения костной прочности. Для детей, страдающих БА и СД, использованы дополнительные вопросы, связанные с началом и течением их болезни, получаемой терапией. Диагнозы БА и СД 1 типа верифицировались согласно национальным стандартам для данных болезней (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы - GINA 2006; Федеральная целевая программа «Сахарный диабет», 2007). В качестве базисной противовоспалительной терапии все больные БА, включенные в исследование, получали ИГКС. Низкие, средние и высокие дозы ИГКС определяли в соответствии с представленными в GINA 2006 сравнительными эквивалентными суточными дозами ИГКС для базисной терапии у детей. Физическое развитие определяли по абсолютным значениям длины и массы тела с использованием стандартных измерительных приборов. Оценка антропометрических параметров проводилась с помощью двухмерных центильных шкал (по А.В. Мазурину, И.М. Воронцову, 1985).

Инструментальные исследования. Костная ультрасонометрия пяточной кости проводилась на аппарате “Achilles Express”. Оценивались следующие показатели: SOS – скорость распространения ультразвуковой волны, BUA – широковолновое рассеяние, STI – индекс прочности кости.

Костную минеральную плотность оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костном денситометре EXA-3000, Корея. Обследованы 108 здоровых детей. Областью исследования избраны: у 36 детей - предплечье и пяточная кость, у 70 детей – только предплечье, у 2 детей - только пяточная кость. Определяли следующие показатели: - BMD –минеральная плотность костной ткани, г/см²; BMC – содержание минерала в кости, г (см²); Z-Ratio – коэффициент, отражающий количество костной массы у пациента по сравнению с другими индивидами этого же возраста и пола, %; Z-score – критерий, определяемый при сравнении с

индивидами одинакового с исследуемым пациентом возраста и пола, в стандартных отклонениях.

Биохимическое исследование. Биохимические маркеры костного ремоделирования определили 60 пациентам, страдающим БА. В качестве маркеров костного формирования измеряли сывороточное содержание остеокальцина (N-MID Osteocalcin One ELISA KIT). В качестве маркера костной резорбции исследовали содержание С-телопептида в сыворотке крови (Serum CrossLaps One Step ELISA). Регистрировали также активность общей щелочной фосфатазы (кинетический метод), уровни фосфора (УФ-метод без депротеинизации) и общего (колориметрический метод) и ионизированного кальция (потенциометрический метод).

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 6.0”. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 . Данные группировались в соответствии с задачами исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования группы условно здоровых детей

Исследование 800 условно здоровых детей выполнено на первом этапе работы с целью создания референтной базы показателей костной прочности для метода костной ультрасонометрии пяточной кости.

Анализ изменений показателей КУС с возрастом показал, что как у мальчиков, так и у девочек наблюдается статистически достоверное увеличение всех показателей от минимальных в возрасте 5 лет до максимальных в возрасте 16-17 лет ($p < 0,001$), то есть происходит постепенное накопление костной массы с формированием её пика к старшему возрасту. Отмечены некоторые различия по полу отдельных показателей КУС. В возрасте 5 лет параметр STI у девочек ниже, чем у мальчиков, а в возрасте 7 лет - показатель BUA. В то же время параметр SOS у девочек выше, чем у мальчиков, в возрасте 11 и 16 лет ($p < 0,05$). Выявленные нами закономерности изменения показателей костной прочности с возрастом согласуются с данными как зарубежных, так и отечественных авторов [Pedrotti L., 2007; Самохина Е.О., 2006; Кузнецова Г.В., 2009].

Для точной диагностики снижения костной прочности у детей необходимы региональные нормативы показателей костной массы. В связи с этим на основании обследования 800 условно здоровых детей г. Томска создана референтная база показателей КУС в виде перцентильных таблиц и кривых в зависимости от возраста и пола (табл.1,2,3; рис.1,2).

Таблица 1

Центильное распределение показателя SOS в зависимости от возраста

Возраст, лет	Значения центилей, SOS (м/с), девочки							Значения центилей, SOS (м/с), мальчики						
	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
7	1365,0	1548,0	1552,5	1574,7	1568,0	1626,5	1728,0	1525,5	1532,0	1546,0	1573,7	1588,0	1679,0	1711,5
8	1521,5	1534,5	1556,0	1562,5	1575,0	1585,5	1606,0	1526,5	1532,0	1540,5	1564,5	1569,5	1624,0	1651,5
9	1535,0	1544,5	1555,5	1569,5	1580,5	1591,0	1619,5	1526,0	1545,0	1558,0	1566,5	1580,0	1588,5	1599,5
10	1523,5	1541,0	1548,5	1560,9	1576,5	1596,5	1607,0	1523,0	1531,5	1548,0	1562,2	1577,5	1597,0	1605,5
11	1530,5	1539,5	1554,5	1571,6	1585,0	1605,0	1625,0	1517,5	1525,5	1547,0	1560,7	1572,5	1586,5	1630,5
12	1540,5	1552,5	1563,5	1586,1	1595,5	1617,5	1659,5	1472,5	1545,5	1561,3	1572,4	1587,3	1601,5	1614,0
13	1520,0	1548,5	1565,0	1581,4	1594,0	1605,0	1657,5	1536,0	1540,0	1555,5	1575,9	1598,5	1610,0	1614,0
14	1541,5	1559,0	1567,5	1588,3	1607,5	1616,0	1632,5	1515,5	1547,5	1563,5	1583,4	1609,0	1625,8	1636,0
15	1493,5	1559,8	1575,5	1599,6	1627,0	1657,3	1729,0	1544,0	1549,5	1559,0	1586,0	1609,5	1624,5	1681,0
16	1555,0	1560,5	1574,5	1598,1	1616,5	1647,5	1652,0	1527,0	1538,0	1556,0	1582,9	1602,0	1634,5	1695,5
17	1529,5	1552,5	1582,5	1601,7	1628,8	1640,0	1654,5	1528,5	1535,5	1548,0	1588,5	1623,5	1640,0	1652,5

Таблица 2

Центильное распределение показателя ВUA в зависимости от возраста

Возраст, лет	Значения центилей, ВUA (дБ/мГц), девочки							Значения центилей, ВUA (дБ/мГц), мальчики						
	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
7	57,5	66,0	74,0	78,1	82,5	90,0	121,0	39,0	65,5	76,5	83,5	95,5	102,5	112,5
8	66,5	71,5	79,0	87,1	96,5	100,5	113,5	75,5	77,5	82,5	91,9	98,5	110,0	125,0
9	73,0	77,0	81,0	91,0	99,0	108,5	113,5	76,0	77,5	86,0	94,0	99,0	109,5	113,5
10	82,5	84,5	88,0	93,9	97,5	105,0	113,0	80,5	86,5	90,5	99,1	103,5	114,5	130,0
11	79,5	106,5	92,0	99,1	106,5	86,5	128,0	83,5	89,5	93,0	100,1	107,5	110,0	123,0
12	84,0	90,0	98,0	106,3	116,0	112,5	139,0	85,5	89,5	95,0	102,7	110,3	119,0	122,0
13	79,5	87,0	95,5	103,5	109,5	120,0	132,5	91,5	94,0	97,5	106,1	112,0	119,5	131,5
14	90,0	94,0	99,5	109,2	115,0	127,5	137,5	92,5	94,0	99,5	109,3	118,5	128,8	136,0
15	91,0	102,5	109,5	117,7	124,5	133,3	143,0	91,0	97,0	102,0	111,0	119,0	126,5	133,5
16	97,5	103,5	109,0	119,9	128,0	138,0	140,5	104,0	107,0	109,0	117,0	119,0	138,0	149,5
17	95,0	100,0	101,0	110,7	118,3	125,0	133,5	92,5	94,5	102,5	113,6	126,5	130,5	132,5

Таблица 3

Центильное распределение показателя STI в зависимости от возраста

Возраст, лет	Значения центилей, STI (%), девочки							Значения центилей, STI (%), мальчики						
	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%	3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
7	54,0	60,5	63,5	72,5	73,0	96,0	116,0	52,5	58,5	65,5	75,4	84,0	99,0	104,0
8	56,5	61,5	67,0	75,4	83,0	88,5	105,5	63,0	66,0	68,5	79,0	84,0	106,5	120,0
9	62,5	67,0	69,5	79,8	88,0	98,0	99,5	57,5	67,0	76,5	80,9	85,5	93,0	99,0
10	67,0	70,0	74,0	80,9	87,0	94,0	104,0	61,5	68,5	73,5	83,3	93,0	94,5	115,5
11	69,0	71,5	76,5	85,9	94,0	104,5	111,5	65,0	70,0	76,5	83,7	89,0	94,5	109,0
12	70,0	76,0	84,3	93,5	101,8	113,0	132,5	50,5	73,0	82,0	88,1	95,8	102,5	105,5
13	70,0	75,0	80,5	91,6	100,0	107,5	132,0	71,0	80,5	84,5	91,9	97,5	107,0	112,0
14	77,0	80,0	88,0	97,0	103,0	111,5	124,0	74,0	80,5	86,0	96,1	103,0	122,0	123,5
15	66,0	82,0	95,5	104,6	115,5	119,8	140,0	74,5	80,0	83,5	98,1	109,5	118,0	123,5
16	87,5	90,0	96,3	106,9	116,0	133,0	134,0	80,0	83,0	88,5	101,1	108,0	125,0	153,5
17	79,0	87,5	94,0	102,2	112,3	116,0	132,0	76,5	76,5	82,0	100,4	114,5	123,0	125,0

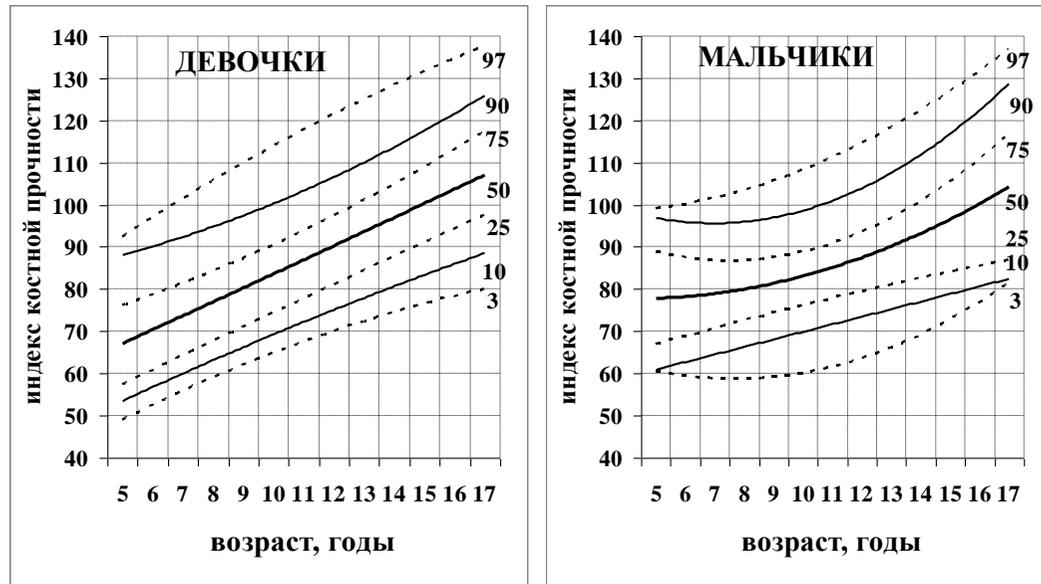


Рисунок 1. Перцентильные кривые изменения значений индекса костной прочности с возрастом

Показатели роста и массы большинства детей, включенных в исследование (51% и 71,3%, соответственно), находились в диапазоне 25-75 центилей, что соответствовало преобладающей популяционной норме. Выявлены достоверные различия показателей КУС между детьми одного возраста, но имевших величины веса и роста в разных коридорах центильных таблиц ($p < 0,0001$). Оценка влияния роста и массы на показатели костной прочности показала статистически значимые положительные корреляционные связи между значениями антропометрических параметров и показателями КУС. Например, с увеличением роста, массы и индекса массы тела детей возрастает и индекс костной жесткости (STI) ($r=0,57$; $p=0,000001$; $r=0,58$; $p=0,000001$; $r=0,37$; $p=0,000001$ соответственно). По данным дискриминантного анализа наиболее значимым из антропометрических характеристик, влияющих на показатели КУС, является рост ($F=9,1317$, $p < 0,0001$; $\lambda_{\text{рост}}=0,97$, $p=0,04$).

Учитывая, что у детей определяется высокая степень взаимосвязи костной прочности не только с возрастом, но и с антропометрическими параметрами, рассчитаны перцентильные кривые для показателя STI в зависимости от роста (рис.3,4).

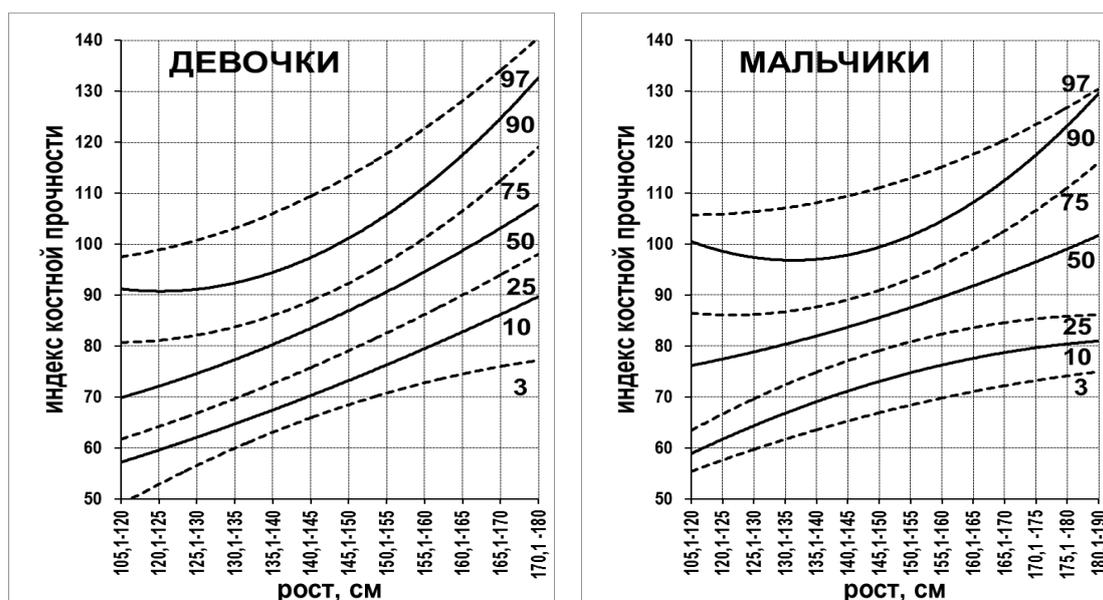


Рисунок 2. Перцентильные кривые изменения значений индекса костной прочности с ростом

Дети и их родители опрошены по поводу факторов, влияющих на формирование костной ткани. Получена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между всеми параметрами КУС и величиной прироста длины тела за последний год (SOS – $r=-0,12$; $p=0,003$; BUA – $r=-0,10$; $p=0,016$; STI – $r=-0,12$; $p=0,003$), а также между показателями КУС и ускорением темпа роста детей (SOS – $r=-0,14$; $p=0,0002$; BUA – $r=-0,13$; $p=0,0007$; STI – $r=-0,15$; $p=0,00007$). При этом у детей, которые не отмечали ускорения темпа своего роста за последний год, все показатели КУС были достоверно выше по сравнению с детьми, имевшими такое ускорение роста ($p < 0,001$).

Для величины костной прочности у девочек важен возраст наступления менструации [Беневоленская Л.И., Лесняк О.М., 2005.]. Это положение доказано и в рамках нашего исследования. Получены достоверные различия между всеми показателями КУС менструирующих девочек и девочек с ещё не наступившими менархе ($p < 0,5$). Установлено, что у девочек с регулярным менструальным циклом показатели ВUA и STI достоверно выше, чем у девочек с нерегулярными менструациями ($p = 0,0016$). Нами проанализированы возможные причины такого различия, при этом выявлено, что девочки с уже наступившими менархе имеют более высокий рост ($p < 0,000001$) и большую массу тела ($p < 0,000001$), чем девочки с ещё не наступившими менархе. То есть, девочки с наступившими менструациями имеют более высокое физическое развития, чем их сверстницы без менструаций, что ещё раз подтверждает актуальность разработки нормативов показателей КУС для детей с учётом антропометрических параметров.

К числу внешнесредовых факторов, которые негативно влияют на костную массу, относится, в том числе, и недостаточная физическая активность [Chevalley T., Bonjour J.P., Ferrari S., Rizzoli R., 2008]. Наиболее важна ежедневная, адекватная возрасту и состоянию здоровья, физическая нагрузка. Пик физической активности у обследованных условно здоровых детей приходится на 11-12 лет с постепенным её снижением к юношескому возрасту. В результате анализа костной прочности детей в зависимости от физической нагрузки отмечена тенденция к увеличению всех показателей КУС от минимальных у детей, не занимающихся спортом, до максимальных у посещающих дополнительные спортивные секции. Но достоверные различия установлены только для показателя ВUA, при этом дети, не занимавшиеся спортом, имели достоверно более низкий показатель ВUA ($p < 0,05$) по сравнению с детьми, которые занимались физической культурой, и детьми, посещавшими дополнительные спортивные секции.

Для оценки возможностей КУС в выявлении изменений костной прочности у детей проведено сравнение показателей группы условно здоровых детей и детей, страдающих болезнями, влияющими на созревание кости. Практически во всех возрастных группах здоровых детей получены более высокие значения показателя SOS по сравнению с детьми, страдающими как БА, так и СД. Статистически значимые различия выявлены у здоровых детей с детьми, больными БА, в возрастной подгруппе 5-8 и 13-15 лет ($p < 0,05$). А с детьми с СД – в возрасте 13-15 лет ($p < 0,05$). Установлены значимые различия показателя STI у здоровых детей с детьми, больными БА, в возрастной подгруппе 5-8 лет, а с детьми с СД – в возрасте 16-17 лет ($p < 0,05$).

С помощью созданной референтной базы данных, установлено, что у детей с СД частота выявления снижения костной прочности составляет 27,8%, а у больных БА - 17,5%. Причем у детей, больных БА, нормальные показатели костной прочности встречаются достоверно чаще, чем у детей с СД ($p < 0,05$).

Для формирования клинических рекомендаций по использованию новых методов диагностики требуется оценка последних на чувствительность и

специфичность. В нашем исследовании отсутствовала возможность сопоставления результатов КУС с «золотым» стандартом – двухэнергетической рентгеновской денситометрией осевого скелета, поэтому оценка диагностической эффективности метода КУС не выполнялась. В данной работе проведен анализ согласованности результатов КУС и двухэнергетической рентгеновской денситометрией периферических отделов скелета - костей предплечья и пяточной кости.

Сопоставление результатов исследования здоровых детей двумя методами выявило совпадение результатов КУС с исследованием предплечья в 7,6% случаев, а при исследовании пяточной кости – в 78,9%. В целом, низкая костная плотность при денситометрии предплечья здоровых детей отмечена в 92,5% случаев. Возможно, данные низкие показатели костной плотности связаны с особенностями окостенения эпифизов у детей. Известно, что в дистальных эпифизах длинных трубчатых костей ядра окостенения появляются в лучевой кости на 1—2-м году и в локтевой — на 7—8-м году. Процесс синостозирования начинается только с 13-15 лет. Наступление синостозов в этих костях наступает у мужчин в 19—23 года, у женщин — в 17—21 год. В связи с этим очевидно, что в зону интереса рентгеновского денситометра при исследовании предплечья попадает неминерализованная зона роста дистальных отделов костей предплечья. С другой стороны, можно предположить, что база данных нормативов костной плотности, используемая в данном приборе, неадекватна для детей нашего региона. Результаты исследования пяточной кости условно здоровых детей при проведении рентгеновской денситометрии выявили нормальные показатели костной плотности в 78,9% наблюдений. При этом установлено статистически достоверное увеличение всех показателей DEXA с возрастом ($p < 0,00001$), то есть, отмечены те же закономерности, что и при проведении КУС.

Для проверки согласованности результатов КУС и DEXA трем больным СД со снижением костной прочности по КУС проведена рентгеновская денситометрия пяточной кости, в результате которой также получено снижение всех параметров. Сравнительная оценка показателей КУС и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии пяточной кости показала совпадение 80,5% (в 33 из 41 наблюдений). При этом в 100,0% случаев ($n=3$) имело место совпадение заключений DEXA и КУС среди наблюдений со снижением костной прочности и в 78,9% случаев ($n=30$) результат DEXA совпадал с данными КУС при нормальной костной прочности. В то же время, в целом, количество наблюдений с нормальными показателями костной прочности ($n=38$) по данным КУС превышало количество таких наблюдений по данным DEXA ($n=30$), а количество случаев снижения костной прочности по данным КУС совпадало в 100,0% случаев ($n=3$) с данными DEXA.

Важным результатом сравнительного исследования заключений, полученных по данным КУС пяточной кости и DEXA пяточной кости, явилось положение о том, что их совпадение не случайно, поскольку рассчитанный коэффициент каппа оказался больше нуля ($K=0,34$).

Таким образом, с одной стороны, костная ультрасонометрия и разработанная референтная база данных её показателей позволяет выявить нарушение формирования костной системы в виде снижения костной прочности у детей, страдающих бронхиальной астмой и сахарным диабетом. С другой стороны, существует статистически значимая согласованность показателей DEXA и показателей КУС пяточной кости.

Результаты исследования детей, больных бронхиальной астмой

Для того чтобы установить влияние БА и её терапии на костную прочность нами обследованы 120 детей, страдающих данной патологией и принимающих ИГКС на регулярной основе (мальчики - 71 чел. (59,2 %), девочки - 49 (40,8%)), в возрасте от 5 до 17 лет. Средний возраст - $11,0 \pm 0,31$ лет, средняя продолжительность заболевания к моменту обследования - $6,1 \pm 0,4$ года, средний возраст начала заболевания - $4,8 \pm 0,3$ года.

В соответствии с критериями оценки тяжести БА (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2008; Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология, А.А. Баранов, Р.М. Хаитов, 2008) все больные разделены на 3 группы: больные лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой БА: 61 (50,8%), 38 (31,7%) и 21 (17,5%) человек соответственно. Выявлено преобладание детей с лёгкой БА ($p < 0,05$). Среди пациентов с лёгкой БА было больше детей, принимавших низкие дозы ИГКС (табл.4). Дети со среднетяжёлой БА принимали ИГКС в низких и средних дозах. При тяжёлой БА детям были назначены средние и высокие дозы. Продолжительность применения ИГКС в среднем составила $1,5 \pm 0,2$ года, пропорционально увеличению тяжести БА увеличивалась и доза.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от пола и тяжести бронхиальной астмы

Тяжесть болезни	Дети, больные БА					
	Всего		Мальчики		Девочки	
	n=120	%	n=71	%	n=49	%
Лёгкая БА	61*	50,8	35**	29,2	26***	21,7
Среднетяжелая БА	38	31,7	22	18,3	16****	13,3
Тяжёлая БА	21	17,5	14	11,7	7	5,8

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с среднетяжёлой и тяжёлой БА;

** - $p = 0,01$ и $p = 0,001$ по сравнению с среднетяжёлой и тяжёлой БА соответственно;

*** - $p = 0,0002$ по сравнению с тяжёлой БА;

**** - $p = 0,04$ по сравнению с тяжёлой БА.

В группе детей, страдающих БА, выявлены закономерности, установленные у детей основной группы: все показатели КУС возрастали с увеличением возраста как у мальчиков, так и у девочек ($p = 0,0001$). Сравнение результатов КУС детей, больных БА, со здоровыми детьми показало снижение значений параметров SOS и STI у детей с БА ($p = 0,0003$ и $p = 0,011$ соответственно). Значения VUA снижены не были. В результате сравнения показателей КУС по возрастным группам и по полу выявлено, что значения SOS были достоверно

ниже у девочек, страдающих БА в возрастной группе 5-8 лет ($p=0,008$) и среди мальчиков с БА в возрасте 13-15 лет ($p=0,017$). Статистически значимое снижение STI выявлено у мальчиков 5-8 лет, больных БА, по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,029$).

Выяснение возможных причин снижения показателей костной прочности у детей, больных БА, в некоторых возрастных группах показало, что тяжесть болезни не влияет на формирование кости, так как среди девочек 5-8 лет больных тяжелой БА не было вообще, а среди мальчиков 5-8 лет преобладали дети с легкой астмой по сравнению с группой 16-17 лет ($p<0,05$). Группа мальчиков 13-15 лет не отличалась от других возрастных групп мальчиков по структуре тяжести БА. Статистический анализ не обнаружил корреляционной связи между параметрами КУС и степенью тяжести БА. Показатели КУС при легкой, среднетяжелой и тяжелой БА различались не достоверно.

Как у мальчиков, так и у девочек всех возрастных групп не отмечено достоверных различий ни в частоте обострений БА в течение последнего года, ни в количестве госпитализаций и вызовов скорой помощи по поводу обострений БА. Величина показателей КУС возрастала с увеличением стажа БА ($r=0,24$ для SOS, $r=0,53$ для VUA, $r=0,56$ для STI при $p=0,00001$). Последнее связано с тем, что продолжительность болезни у больных БА увеличивалась с возрастом ребенка. В связи с отсутствием различий в течении БА в разных возрастных группах связать вариабельность показателей КУС с данными параметрами в рамках данного исследования не представляется возможным.

Продолжительность применения ИГКС достоверно не различается между возрастными группами обследованных детей. Выявлено преобладание средних и высоких доз ИГКС в группе девочек 15-17 лет по сравнению с девочками 5-8 лет ($p<0,01$). В связи с тем, что снижение одного из показателей КУС обнаружено у девочек 5-8 лет, в то время как у девочек старшей возрастной группы эти показатели в норме, связать изменение ультразвукового показателя с применением ИГКС нельзя. В других возрастных группах (как у девочек, так и у мальчиков) значимых различий величин суточных доз ИГКС не обнаружено. Не установлено корреляционной связи между изменениями параметров КУС и приемом ИГКС, а также продолжительностью их применения. Значения показателей КУС у детей, больных БА, не зависели от величины дозы ИГКС как у мальчиков, так и у девочек.

Выявлено, что девочки 5-8 лет, у которых установлено снижение показателей КУС, достоверно меньше занимаются физической культурой и посещают дополнительные спортивные секции, чем дети старших возрастных групп ($p=0,01$). Мальчики 5-8 лет также достоверно меньше занимаются спортом, чем дети 9-12 лет ($p=0,05$). Мальчики, занимающиеся профессиональным спортом преобладают в возрастной группе 13-15 лет, и их достоверно больше, чем в группе 16-17 лет ($p=0,05$). Установлена положительная корреляционная связь между показателем VUA и занятием спортом у детей, больных БА ($r=0,27$; $p=0,009$), а также между параметрами VUA и STI и продолжительностью занятий спортом ($r=0,26$; $p=0,02$ и $r=0,34$;

$p=0,002$ соответственно). Из вышесказанного следует, что низкие показатели КУС детей младшей возрастной группы, страдающих БА, ассоциированы с их низкой физической нагрузкой.

В результате анализа анкетных данных детей, больных БА, выяснено, что девочки 5-8 лет достоверно реже и в меньших объемах употребляют молоко, кефир, сметану и йогурт ($p=0,05$) по сравнению с группами 9-11 и 12-14 лет. Это может также объяснять сниженные параметры КУС, установленные в рамках данного исследования у девочек 5-8 лет.

Вероятность риска снижения костной прочности у больных БА с низкой физической активностью в 2 раза выше, чем у детей, страдающих БА и занимающихся спортом ($OR=2,37$; $CI_{95\%} - 1,22-4,65$; $p<0,001$), а также почти в 7 раз выше у детей с БА, недостаточно употребляющих молоко и кисломолочные продукты ($OR=6,72$; $CI_{95\%} - 3,51-12,96$; $p<0,001$).

Таким образом, результаты исследования доказали возможность КУС и разработанной референтной базы данных её показателей выявлять снижение костной прочности у детей, страдающих БА. В то же время анализ причин показал, что снижение отдельных показателей КУС непосредственно не связано с основной болезнью и её терапией, а обусловлено образом жизни больных БА. Возможно, результаты, свидетельствующие об отсутствии влияния тяжести БА, получены из-за того, что среди обследованных пациентов преобладали дети, больные легкой и среднетяжелой БА. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, но касательно дозы ИГКС результаты можно считать адекватными.

Проведено исследование биохимических маркеров костного метаболизма в сыворотке крови 60 больным БА, из них 22 (36,7%) - девочки и 38 (63,3%) - мальчиков.

Установлено нарастание уровня всех биохимических маркеров костного ремоделирования, а также фосфора, с возрастом (с 5-8 лет до 13-15 лет), что подтверждает положение об активности ростовых процессов в организме ребенка, максимум которых приходится на пубертатный период (табл. 5).

Таблица 5

Значения биохимических маркеров костного ремоделирования и ионного статуса у детей, больных БА, в зависимости от возраста

Параметры	Возрастные группы больных БА			
	5-8 лет	9-12 лет	13-15 лет	16-17 лет
Остеокальцин, нг/мл	73,9±13,7	89,0±8,3	101,9±12,7	44,1*±11,4
С-концевые телопептиды, нг/мл	2,409*±0,288	2,568±0,200	3,307±0,355	1,481**±0,235
Щелочная фосфатаза, Ед/л	397,2*±32,0	446,2±22,7	429,8±31,4	203,0***±27,6
Фосфор, моль/л	2,13±0,09	2,26±0,09	2,37±0,10	1,88****±0,08
Кальций общий, ммоль/л	2,50*±0,08	2,45±0,03	2,39±0,04	2,21****±0,09
Кальций ионизированный, моль/л	1,00±0,04	1,01±0,02	0,99±0,02	1,05±0,06

Примечание: * - $p=0,005$ и $p=0,007$ по сравнению с детьми 9-12 лет и 13-15 лет соответственно;

** - $p=0,03$, $p=0,004$ и $p=0,001$ по сравнению с детьми 5-8 лет, 9-12 лет и 13-15 лет соответственно;

*** - $p=0,03$, $p=0,00003$ и $p=0,0002$ по сравнению с детьми 5-8 лет, 9-12 лет и 13-15 лет соответственно;

**** - $p=0,02$, и $p=0,002$ по сравнению с детьми 9-12 лет и 13-15 лет соответственно;

В возрастной подгруппе 16-17 лет отмечено снижение вышеперечисленных параметров (остеокальцин – $p=0,007$, С-концевые телопептиды – $p=0,001$, фосфор – $p=0,002$), а также щелочной фосфатазы ($p=0,0002$) и общего кальция, что можно объяснить замедлением процессов костного формирования и резорбции кости, а также стабилизацией ростового процесса.

При сравнении показателей по полу выявлена тенденция к большему уровню остеокальцина у девочек в возрасте 9-12 лет ($p=0,07$), а в возрастной группе 13-15 лет отмечена достоверная разница уровней остеокальцина, С-концевых телопептидов и активности щелочной фосфатазы в сторону увеличения последних у мальчиков. Эти результаты подтверждают положение о том, что у девочек в связи более ранним началом полового созревания раньше начинаются и затем замедляются ростовые процессы по сравнению с мальчиками того же возраста.

Уровень маркеров костного метаболизма у детей, больных БА, претерпевал определенные изменения с возрастом, отражающие особенности соотношения процессов формирования и резорбции кости, и полностью согласующиеся с такими же изменениями, происходящими у здоровых детей [А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина, 2002].

Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем общего кальция и возрастом больных БА ($r=-0,32$, $p=0,014$), что объясняется замедлением процессов ремоделирования кости с возрастом. Достоверной корреляционной связи между уровнем биохимических маркеров и показателями КУС детей, больных БА, не установлено. Не выявлено ассоциации биохимических показателей костного метаболизма с особенностями течения БА и величиной дозы ИГКС, а также длительностью терапии.

Таким образом, у детей, больных БА, отмечаются те же возрастные тенденции изменения биохимических маркеров костного метаболизма, что и у здоровых детей, и установлено отсутствие влияния течения БА и терапии ИГКС на уровень маркеров костного метаболизма.

Результаты исследования детей, больных сахарным диабетом 1 типа

Всего обследовано 59 детей, больных СД 1 типа, в возрасте от 5 до 17 лет. Для проведения адекватного статистического анализа принято решение включить в данную группу сравнения только детей со средней степенью тяжести СД, то есть 54 человека. При этом в фазе декомпенсации находился 31 человек (57,4%) с уровнем HbA_{1c} $10,5\pm 0,4\%$. Такое преобладание пациентов, имеющих фазу декомпенсации, демонстрирует неудовлетворительный контроль над уровнем гликемии у большинства пациентов, включенных в исследование. Осложнения диабета диагностированы у 45 человек (83,3%). Сосудистые осложнения выявлены у 20 больных (44,4%), ретинопатия установлена у 42,2% пациентов, нефропатия - у 17,8% ($p=0,05$). У 7 (13%) детей наблюдалась сочетанная микроангиопатия. Диабетическая нейропатия нижних

конечностей преобладала в структуре осложнений ($p=0,001$) и была диагностирована у 38 (84,4%) пациентов, включенных в данное исследование. Таким образом, группа больных СД 1 типа характеризуется статистически значимым преобладанием случаев осложненного течения болезни.

Стаж СД у детей, не имевших осложнений, составил $1,0\pm 0,32$ года. Стаж СД был статистически значимо больше ($p=0,00002$) и соответствовал $5,2\pm 0,48$ годам у больных, которые на момент исследования имели осложнения болезни.

Сравнение результатов, полученных методом КУС у больных СД, с группой контроля выявило снижение значения показателя SOS ($p=0,015$), который отражает качество кортикальной кости и характеризует нарушение формирования компактной кости у детей, больных СД. Анализ показателей КУС в возрастных подгруппах выявил достоверное снижение значений SOS по сравнению со здоровыми детьми в возрастной подгруппе 13-15 лет. При сравнении параметра ВUA здоровых детей и детей с СД различий не обнаружено. Статистически значимое снижение STI установлено нами только в возрастной подгруппе 16-17 лет ($p=0,03$).

Критерием компенсации углеводного обмена при СД является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), по уровню которого судят о величине гликемии за последние 3 месяца. Получены статистически значимые отличия показателей SOS и ВUA у детей 9-12 лет, при этом увеличение показателей КУС наблюдалось у детей с декомпенсированным СД. СД 1 типа может иметь лабильное течение, при котором чередуются периодические гипогликемии и повторяющиеся эпизоды кетоацидоза. Диабетический кетоацидоз увеличивает активность остеокластов. Получена отрицательная корреляционная связь между показателем STI и наличием периодических гипогликемий в анамнезе ($r=-0,29$; $p=0,03$). Выявлено достоверное снижение показателя STI у пациентов с частыми гипогликемиями ($p<0,05$). Анализ данного параметра по возрастам показал снижение индекса костной прочности у детей 9-12 лет, страдающих частыми гипогликемиями. Также установлена отрицательная корреляционная связь между показателем STI и наличием кетоацидоза в анамнезе ($r=-0,20$; $p=0,03$). В группе детей 16-17 лет выявлено снижение STI у пациентов с повторяющимися эпизодами кетоацидоза. На основании приведенных результатов можно сделать вывод, что на костную прочность у детей с СД влияет не только постоянная гипергликемия, но и периодические колебания в крови уровня глюкозы от низких значений до высоких цифр.

Метаболические и сосудистые нарушения играют важную роль в развитии снижения костной прочности у детей при СД 1 типа. Факторы, влияющие на костную прочность детей с СД 1 типа, представлены в табл.6. Выявлена ассоциация снижения показателя STI у детей с длительностью СД 1 типа. Но наибольшее влияние на костную прочность детей, страдающих СД 1 типа, оказывает наличие сосудистых осложнений, что сопоставимо с данными исследований, проводимых у взрослых больных СД 1 типа [Некрасова М.Р., 2006].

Связь факторов, влияющих на костную прочность при СД 1 типа, и показателя STI

Факторы, влияющие на костную прочность	STI	
	Корреляция	OR - odds ratio
Лабильное течение СД 1 типа:		
Эпизоды кетоацидоза	$r = - 0,20; p=0,03$	4,51 (1,35<OR<16,3)
Гипогликемии	$r = - 0,29; p=0,03$	3,85 (1,04<OR<15,47)
Стаж СД	$r = - 0,31; p=0,023$	10,0 (2,9<OR<37,9)
Микроангиопатии	$r = - 0,84; p=0,001$	11,1 (3,2<OR<39,23)

Таким образом, в проведенном исследовании показана эффективность метода КУС в диагностике снижения костной прочности у детей, страдающих болезнями, влияющими на формирование костей (СД 1 типа и БА). Продемонстрирована статистически значимая согласованность результатов КУС и DEXA периферических отделов скелета. Учитывая преимущества ультразвукового исследования, и прежде всего отсутствие лучевой нагрузки, метод КУС можно использовать в педиатрической практике в качестве скринингового исследования, а также в качестве альтернативного методу DEXA при оценке периферических отделов скелета. Однако, для успешного применения метода КУС при исследовании детей необходимо создание референтных баз показателей костной прочности, учитывающих не только возраст и пол, но и, как установлено в нашем исследовании, антропометрические данные, а именно рост.

Обследование детей, страдающих болезнями, влияющими на формирование костей, показало, что более частое снижение костной прочности наблюдается у детей, больных СД 1 типа, имеющих длительный стаж болезни и сосудистые осложнения СД.

Дети, больные БА, в меньшей степени подвержены риску снижения костной прочности. Проведение регулярной базисной терапии ИГКС у больных БА позволяет достичь контроля над болезнью, при этом в нашем исследовании продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния терапии ИГКС как на костную прочность детей, так и на уровень биохимических маркеров костного ремоделирования. Вероятность снижения показателей костной прочности по данным КУС у детей, больных БА, увеличивается при отсутствии постоянной физической нагрузки и недостаточном для восполнения потребности в кальции употреблении молока и кисломолочных продуктов.

ВЫВОДЫ

1. Показатели костной прочности здоровых детей зависят от возраста и пола, а также антропометрических данных (масса, рост и индекс массы тела). Наибольшее влияние на костную прочность детей, согласно корреляционному и дискриминантному анализу, оказывает их рост.
2. Разработанная референтная база в виде перцентильных таблиц и кривых индекса костной прочности для детей 7-17 лет г. Томска обеспечивает

- оценку результатов костной ультрасонометрии с учетом возраста, пола и роста детей, а также выявление групп риска по развитию остеопороза.
3. Показатели костной ультрасонометрии (SOS, BUA, STI) и содержание биохимических маркеров костного метаболизма не нарушены у больных бронхиальной астмой, получающих регулярную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, что свидетельствует об отсутствии влияния бронхиальной астмы и ингаляционных глюкокортикостероидов на костную прочность у детей. Отсутствие постоянной физической нагрузки и недостаточное для восполнения потребности в кальции количество молока и кисломолочных продуктов являются факторами риска снижения костной прочности по данным ультрасонометрии у детей, больных бронхиальной астмой.
 4. Лабильное течение сахарного диабета 1 типа с повторяющимися эпизодами гипогликемий и кетоацидоза, длительность течения болезни и величина дозы инсулина ассоциированы у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, со снижением костной прочности по данным ультрасонометрии и разработанной референтной базы данных. Сосудистые осложнения сахарного диабета 1 типа являются фактором, ассоциированным с высокой вероятностью развития снижения костной прочности у детей.
 5. Сравнительная оценка результатов исследования здоровых детей и детей из групп риска по развитию вторичного остеопороза с использованием ультразвукового и рентгеноденситометрического методов свидетельствуют о высокой информативности КУС в выявлении нарушений костеобразования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод костной ультрасонометрии показан для своевременной диагностики снижения костной прочности у детей, имеющих риск развития вторичного остеопороза.
2. Для адекватной оценки результатов измерения костной прочности детей методом костной ультрасонометрии рекомендовано использовать разработанную референтную базу в виде перцентильных таблиц и кривых показателей костной ультрасонометрии в зависимости от возраста и от роста.
3. На фоне достижения контроля бронхиальной астмы детям рекомендована адекватная физическая активность и рациональная диета с достаточным содержанием кальция в виде регулярного употребления молока и кисломолочных продуктов.
4. Детям, больным сахарным диабетом 1 типа, рекомендовано выполнение ультрасонометрии для своевременного выявления снижения костной прочности и проведения профилактики в виде периодического приёма препаратов кальция и витамина Д.

5. Детям с сахарным диабетом 1 типа с диагностированными сосудистыми осложнениями необходимо ежегодно проводить костную ультрасонометрию для решения вопроса о назначении лечения.
6. Метод рентгеновской денситометрии периферических отделов скелета у детей должен выполняться по пяточной кости для уменьшения случаев гипердиагностики снижения костной плотности, которая наблюдается при исследовании предплечья.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зятицкая, А.Л. Возможности диагностики остеопенического синдрома у детей с помощью ультразвуковой остеометрии пяточной кости / А.Л. Зятицкая, О.Ю. Килина, Н.М. Суляева // Здоровье детей – наше будущее!: материалы VII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров (Томск, 22-23 марта 2007). – Томск: Изд-во СибГМУ, 2007. – С.39-42.
2. Килина, О.Ю. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в оценке костной прочности у детей / Килина О.Ю., Завадовская В.Д., Маевская З.А., Шевелев В.М., Часовских Ю.П., Зятицкая А.Л., Суляева Н.М. // Невский радиологический форум «Новые горизонты» (7-10 апреля 2007 г). - Санкт-Петербург, «ЭЛБИ-СПб», 2007. - С. 141–142.
3. Зятицкая, А.Л. Возможности ультразвуковой денситометрии пяточной кости в диагностике остеопенического синдрома у детей / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю., Суляева Н.М. // Науки о человеке: материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск: СибГМУ. – 2007. - С. 74-75.
4. Зятицкая, А.Л. Ультразвуковая остеометрия в оценке костной прочности у детей / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю., Завадовская В.Д., Маевская З.А., Шевелев В.М., Часовских Ю.П., Суляева Н.М. // Актуальные вопросы лучевой диагностики заболеваний костно-суставной системы: материалы второй всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Барнаул, 25-26 сентября 2007). – Барнаул: АГМУ, 2007. - С. 59–61.
5. Килина, О.Ю. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в оценке костной прочности у детей / О.Ю. Килина, А.Л. Зятицкая, В.Д. Завадовская, З.А. Маевская // Материалы первой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иркутск, 15-16 мая 2008 года). – Иркутск: Изд-во ООО «Мегапринт», 2008. - С. 188-191.
6. Килина, О.Ю. Возможности диагностики остеопении у детей с помощью ультразвуковой остеометрии пяточной кости / Килина О.Ю., Завадовская В.Д., Зятицкая А.Л., Маевская З.А., Часовских Ю.П. // Сборник трудов VII научно-практической конференции радиологов Узбекистана «Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии» (Ташкент, 11-12 июня 2008). – Ташкент, 2008. - С 142-144.
7. Зятицкая, А.Л. Проблема диагностики снижения костной прочности у детей (обзор литературы) / Зятицкая А.Л. // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - № 2. - С. 76-85.
8. Килина, О.Ю. Данные ультразвуковой остеометрии пяточной кости у детей / Килина О.Ю., Зятицкая А.Л., Маевская З.А. // V региональная конференция «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике», посвященная 120-летию лечебного факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (Томск, 9-11 сентября 2008). – Томск, 2008. – С. 209-211.
9. Зятицкая, А.Л. Оценка возможностей костной ультрасонометрии пяточной кости в педиатрии / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. // Невский радиологический форум (6-9 апреля 2009): материалы. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2009. - С. 210-212.

10. Зятицкая, А.Л. Разработка нормативов костной прочности у детей по данным ультрасонометрии [Электронный ресурс] / Зятицкая А. Л., Килина О. Ю. // Сборник материалов XIII конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – Электрон. дан. – Томск, 2009. – 1 CD-ROM. - С.50-51
11. Зятицкая, А.Л. Ультрасонометрии пяточной кости в диагностике снижения костной прочности у детей [Электронный ресурс] / Зятицкая А. Л., Килина О. Ю., Маевская З. А. // Сборник материалов XIII конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – Электрон. дан. – Томск, 2009. – 1 CD-ROM. - С.51-52.
12. Зятицкая, А.Л. Костная ультрасонометрия в диагностике снижения костной прочности у детей / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. // Ультразвуковая и функциональная диагностика (Тезисы II Съезда врачей ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа). - 2009. - №4. - С.105-106.
13. Зятицкая, А.Л. Разработка нормативов показателей костной прочности у детей по данным ультрасонометрии / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. // Ультразвуковая и функциональная диагностика (Тезисы II Съезда врачей ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа). - 2009. - №4. - С.105.
14. Килина, О.Ю. Костная ультрасонометрия пяточной кости в диагностике снижения костной прочности у детей / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. // Ультразвуковая и функциональная диагностика (Тезисы V Съезда врачей ультразвуковой диагностики Сибирского федерального округа). - 2009. - №5. - С.123.
15. Килина, О.Ю. Разработка нормативов показателей костной ультрасонометрии у детей / Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. // Ультразвуковая и функциональная диагностика (Тезисы V Съезда врачей ультразвуковой диагностики Сибирского федерального округа). - 2009. - №5. - С.123-124.
16. Киселева, А.Л. Результаты исследования костной прочности у детей, страдающих бронхиальной астмой и принимающих ингаляционные кортикостероиды / Киселева А.Л., Килина О.Ю., Огородова Л.М. // Педиатрическая фармакология. 2010. - Том 7, №1. - С.42-48.

Условные сокращения

БА	бронхиальная астма
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
КУС	костная ультрасонометрия
ОП	остеопороз
СД	сахарный диабет
BMC	содержание минерала в кости (bone mineral content)
BMD	минеральная плотность костной ткани (bone mineral density)
BUA	широковолновое рассеяние ультразвуковой волны
DEXA	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
HbA _{1c}	гликированный гемоглобин
SOS	скорость распространения ультразвуковой волны
STI	индекс прочности или жесткости кости