

Эффективность комбинированного препарата кальция D₃ у детей со снижением костной прочности

Л.А.Щеплягина¹, Е.В.Чибрина², Г.В.Римарчук², Е.О.Самохина¹, И.В.Круглова¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва;

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва

В статье впервые представлены данные о состоянии костной прочности у детей, потребляющих кальций ниже возрастной нормы и с высоким риском переломов костей. Выявлено, что у детей с высоким риском переломов существенно чаще, чем в популяции, регистрируются показатели костной прочности ниже 10% перцентиля. Доказано, что потребление кальция с пищей менее 600 мг/сутки является фактором риска снижения костной прочности и переломов трубчатых костей. Установлена эффективность назначения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D₃, детям с дефицитом потребления кальция с пищей. Прием препарата в дозе 1000 мг ионизированного кальция и 400 МЕ витамина D₃ способствует увеличению костной прочности, оптимизации процессов костного ремоделирования и минерального обмена. Эффективность препарата доказана с применением современных методов статистической обработки клинического материала, включая расчет отношения шансов, показателей снижения относительного и абсолютного рисков.

Ключевые слова: кальций, витамин D₃, профилактика, костная прочность, дети

The efficacy of a combined calcium-D3 preparation in children with decreased bone strength

L.A.Shcheplyagina¹, E.V.Chibrina², G.V.Rimarchuk², E.O.Samokhina¹, I.V.Kruglova¹

¹Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

The article for the first time presents data about the state of bone strength in children who consume less calcium than the age-related norm and have a higher risk for bone fracture. As has been found, in children with a high fracture risk the values of bone strength below the 10th percentile are recorded considerably more frequently than among the population. It has been proven that consumption of dietary calcium less than 600 mg/day is a risk factor for a decrease of bone strength and for fractures of tubular bones. The efficacy of administering a combined preparation containing calcium and vitamin D₃ to children with dietary calcium deficiency has been established. Intake of the drug in the dose 1000 mg of ionized calcium and 400 IU of vitamin D₃ promotes enhancement of bone strength, optimization of the processes of bone remodeling and mineral metabolism. The effectiveness of the drug has been proven by application of modern methods of statistical processing of clinical material, including calculation of odds ratio, the values of a decrease of relative and absolute risks.

Key words: calcium, vitamin D₃, prophylaxis, bone strength, children

Кальций играет важную роль в формировании скелета и его минерализации [1–5]. Он является основным минералом костного матрикса. Кальций способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, участвует в образовании и секреции инсулиноподобного фактора роста 1, запускает каскад процессов костного ремоделирования, вовлекая в него кальцитриол и другие ростовые факторы.

Недостаточное обеспечение ребенка кальцием на фоне высокой потребности в нем уменьшает толщину кортикального слоя, ведет к снижению качества кости [1, 5–8].

За последние годы отмечен рост переломов конечностей у практически здоровых детей [1, 9–11]. Окончательная причина этого остается до конца не выясненной.

Предполагают, что риск переломов может быть связан с истончением кортикального слоя трубчатых костей на фоне дефицита потребления кальция. Это представляется весьма логичным, если принять во внимание данные НИИ питания РАМН (1994–2005 гг.) о том, что недостаточное потребление кальция с пищей имеет место более чем у 80% детей, независимо от возраста [6, 12, 13].

Выявление причин снижения костной прочности у детей в зависимости от потребления кальция неразрывно связано с внедрением неинвазивных технологий диагностики качества кости [8, 12–16].

За рубежом накоплен достаточно большой опыт использования препаратов кальция с целью профилактики и коррекции его дефицита. Доказано, что кальций лучше усваивается при сочетанном применении с витамином D.

Для корреспонденции:

Щеплягина Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией экологии и профилактической педиатрии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр., 117, корп. 2

Телефон: (495) 786-2176

Статья поступила 24.04.2009 г., принята к печати: 20.07.2009 г.

Несмотря на имеющиеся публикации о клинической значимости дефицита кальция для растущего организма, исследований, свидетельствующих об эффективности коррекции пищевого дефицита минерала у детей, недостаточно [1, 3, 8, 14, 17, 18].

Цель работы: оценить эффективность применения комбинированного препарата кальция и витамина D₃ у школьников с дефицитом потребления кальция и высоким риском переломов.

Пациенты и методы

Всего было обследовано 310 мальчиков в возрасте 10–16 лет, обучающихся в кадетской школе, которая специализируется по подготовке военных музыкантов. Все дети имели одинаковый социальный статус семьи (средний и ниже среднего) и не занимались профессиональным спортом.

В исследование не включали лиц с хронической соматической патологией, способной в силу патогенеза отрицательно влиять на минерализацию скелета.

У обследованных детей уточнялось наличие антен- и постнатальных факторов риска недостаточного обеспечения кальцием (осложненное течение беременности и родов, алиментарно-зависимые заболевания – рахит, анемия, дистрофия, перенесенные острые и хронические заболевания, наличие переломов).

Фактическое потребление кальция оценивали методом 24-часового пищевого мониторинга питания (в школе и дома) с учетом количества потребляемых продуктов, богатых кальцием.

Физическое развитие определяли по абсолютным значениям длины и массы тела и сравнивали с существующими нормативами [12, 14, 19–21].

Костную прочность диагностировали в дистальном отделе лучевой и середине диафиза большеберцовой кости с помощью ультразвукового денситометра Omnisense 7000S (Sunlight Medical Ltd, Израиль). Оценивали скорость прохождения ультразвуковой волны (SOS) в м/с и интегральный показатель Z-score, который выражается в единицах стандартного отклонения – SD по отношению к средневозрастной норме для детей того же пола. Оценку показателей костной прочности проводили с учетом данных референтной базы прибора и нормативов, разработанных в России [12–14].

Минеральный обмен оценивали по уровням кальция и фосфора. Концентрации общего кальция и фосфора в сыворотке крови определяли унифицированным спектрофотометрическим методом с применением тест-систем «Bioscop» на автоматическом биохимическом анализаторе Flexor E Vitalab (Германия).

Уровень ионизированного кальция в плазме крови оценивали на анализаторе ионов Easylyte Calcium Analyser Medica (Германия).

Концентрации кальция и органического фосфора в моче определялись спектрофотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Flexor E Vitalab (Германия).

Состояние костного метаболизма изучали по уровню основных маркеров костного ремоделирования – остеокальцина и С-концевых телопептидов. Содержание остеокальцина

(интактного) в сыворотке крови определяли методом двойной хемиллюминесцентной иммунометрии с использованием тест-системы «Immulite 1000» (Германия).

Концентрацию С-концевых телопептидов в сыворотке крови оценивали методом иммунохемиллюминесценции с применением системы «Serum Cross Laps Roche Eleosys 1010».

Полученные данные обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft, США). Для оценки достоверности различий рассчитывали критерий Стьюдента; для признаков с непараметрическим распределением – критерии Манна–Уитни, Вилкоксона. С целью установления взаимосвязи между признаками рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Эффективность назначения препарата Кальций D₃ подтверждена путем расчета отношения шансов (ОШ), снижения абсолютного риска (АР) и относительного риска (ОР).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным анамнеза, две трети детей имели по 2 и более факторов риска недостаточной минерализации скелета в антенатальном и раннем постнатальном периодах (осложненное течение беременности диагностировали у 75%, рахит и анемию в первые 2 года жизни – у 30 и 15% обследованных, соответственно). Установлено также, что 27,7% детей имели переломы в анамнезе, в том числе у половины – костей предплечья, у 17,8% – голени, у 14,0% – костей кисти и стопы, у 2,0% – ключицы, у 1,0% – позвонков. Практически у каждого 6-го ребенка переломы носили повторный характер.

Установлено, что у 85% школьников уровень потребления кальция с пищей был ниже нормы. В среднем дети получали менее 600 мг кальция в сутки (медиана потребления – 600 мг/сутки).

Физическое развитие обследованных детей по средним показателям длины и массы тела не отличалось от современной популяции. Число детей с низкой длиной тела составило – 6,5%, низкой массой – 5,5%, с низкими показателями длины и массы тела – 6,5%, с высокими показателями длины тела – 3,5%.

Установлено, что костная прочность лучевой и большеберцовой костей в периоде с 10 до 16 лет увеличивается с возрастом. Во всех возрастных группах показатели SOS большеберцовой кости по сравнению с нормой были ниже (в возрасте 12 лет для голени они составили соответственно $3561 \pm 13,9$ и 3602 ± 19 м/с, $p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь костной прочности с возрастом ($r = 0,2$; $p = 0,05$), длиной ($r = 0,24$; $p = 0,0000$) и массой тела ($r = 0,18$; $p = 0,001$).

Среди обследованных школьников значение костной прочности менее 10-го перцентиля в костях предплечья выявлено у 14,4%, в костях голени – у 37%. Соответствующий показатель у практически здоровых детей составляет 19%, что существенно ниже ($p < 0,05$), чем у обследованных школьников (4,8%). Установлено также, что показатели костной прочности (SOS), независимо от возраста, у детей с переломами ниже ($p < 0,02$),

Из 134 детей в возрасте 10–16 лет методом простой рандомизации было отобрано 66 человек в возрасте 11–12 лет,

имеющих показатели Z-score предплечья и/или голени не ниже 2,0 SD. Возраст 11 VN – 12 лет был выбран как период, в котором наблюдаются наиболее значимые различия темпов роста и костного метаболизма. Основную группу составили 38 человек, которые получали комбинированный препарат, содержащий кальций и витамин D₃, группу сравнения – 28 детей, которые не получали препарат. Препарат назначали в соответствии с инструкцией по применению, по 1 таблетке 2 раза в сутки и рекомендовали принимать его (с учетом биологического ритма секреции паратиреоидного гормона) после завтрака и за 1 час до сна. Всего в день ка-

ждый ребенок получал 1000 мг ионизированного кальция и 400 МЕ витамина D₃. Продолжительность приема препарата составляла 3 мес.

Основная группа и группа сравнения были сформированы по типу «копия–пара». Поэтому все изучаемые показатели – данные анамнеза, социальный статус семьи, физическое развитие, перенесенные острые и хронические болезни, средние показатели костной прочности, минерального обмена и костного ремоделирования у детей сравниваемых групп при первом исследовании значимо между собой не отличались.

На проведение исследования получено информированное согласие родителей, директора школы и этического комитета Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского.

При сравнении клинических данных до начала и после завершения исследования установлено, что у детей основной группы (табл. 1) наряду со значимым увеличением линейного роста, существенно возросла прочность костей предплечья и голени по абсолютным ($p < 0,01$) и интегральным ($p < 0,01$) величинам. Кроме того, достоверно, в пределах коридора нормы возрос уровень ионизированного кальция ($p < 0,02$) в крови. Доказано также, что дополнительный прием кальция и витамина D₃ положительно влиял на костное ремоделирование и сопровождался существенным увеличением уровня остеокальцина ($p < 0,001$), маркера костного формирования и линейного роста, и снижением С-концевых телопептидов, маркера костной резорбции ($p < 0,001$).

В группе сравнения (табл. 2) значимо изменились только антропометрические показатели и отдельные параметры, характеризующие минеральный обмен. Важно иметь в виду, что в период пубертата увеличение роста детерминировано генетически, однако, в условиях дефицита потребления кальция и отсутствия нарастания костной прочности, увеличение линейных размеров тела может повышать риск переломов [3, 5, 6, 10]. Что касается детей группы сравнения, то у них изменился значимо только уровень общего кальция, что не имеет такой клинической значимости как ионизированный кальций. В группе сравнения отмечено существенное снижение С-концевых телопептидов при одновременном замедлении костеобразования, что повышает риск развития переломов у этой группы школьников. Положительных сдвигов костного ремоделирования и минерального обмена у детей группы сравнения за период наблюдения не отмечено.

При сопоставлении изучаемых параметров качества кости у детей в зависимости от возраста установлено, что у детей 12-летнего возраста прием препарата сопровождался более существенным, чем у 11-летних, увеличением показателей, характеризующих активацию костного метаболизма и ростовых процессов (повышение уровня остеокальцина и снижение С-концевых телопептидов). При этом у детей в возрасте 12 лет основной группы выявлено значимое увеличение задержки кальция в организме ребенка (снижение уровня кальций-креатининового индекса в моче) и нарастание костной прочности. У детей этого же возраста группы сравнения, несмотря на увеличение задержки кальция (значимое уменьшение экскреции кальция с мочой) в органи-

Таблица 1. Динамика изучаемых показателей у детей в возрасте 11–12 лет основной группы (n = 38)

Показатель	Первое исследование* M ± SD	Второе исследование** M ± SD	t	p
Длина руки, см	40,7 ± 2,3	41,6 ± 2,3	4,6	0,0001
Окружность руки, см	14,1 ± 1,13	14,7 ± 1,1	4,9	0,0000
Длина ноги, см	49,2 ± 3,3	50,0 ± 3,4	4,0	0,0005
Окружность ноги, см	27,8 ± 2,76	28,4 ± 3,0	4,6	0,0001
Z-score руки (предплечье)	-0,65 ± 1,1	-0,28 ± 1,04	2,9	0,007
Z-score ноги (голень)	-1,3 ± 0,9	-0,93 ± 0,8	3,4	0,002
SOS руки (предплечье), м/с	3731,9 ± 119,0	3771,0 ± 111,7	2,9	0,009
SOS ноги (голень), м/с	3567 ± 75,3	3622 ± 90,4	3,9	0,0006
Кальций общий, ммоль/л	2,4 ± 0,09	2,49 ± 0,07	1,5	0,14
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18 ± 0,08	1,23 ± 0,03	2,4	0,02
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,54 ± 0,2	1,2 ± 0,08	9,0	0,0000
Кальций мочи, ммоль/сут	2,57 ± 2,1	2,27 ± 1,7	0,6	0,66
Креатинин, мкмоль/сут	9212,5 ± 3922,5	8875,4 ± 2600,1	0,36	0,71
Кальций-креатининовый индекс	0,28 ± 0,2	0,25 ± 0,2	0,66	0,51
Фосфор мочи, ммоль/сут	22,4 ± 11,69	20,7 ± 10,0	0,64	0,52
Остеокальцин, нг/мл	39,1 ± 19,1	57,4 ± 22,4	3,9	0,0008
С-концевые телопептиды, нг/л	1,56 ± 0,5	1,15 ± 0,3	3,2	0,0016

*Исходно; **через 3 мес после окончания приема комбинированного препарата кальций D₃.

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей у детей в возрасте 11–12 лет группы сравнения (n = 28)

Показатель	Первое исследование M ± SD	Второе исследование M ± SD	t	p
Длина руки, см	39,6 ± 3,09	40,4 ± 3,15	8,0	0,0000
Окружность руки, см	14,4 ± 1,22	14,87 ± 1,3	3,5	0,003
Длина ноги, см	48,3 ± 4,1	48,9 ± 4,0	3,4	0,003
Окружность ноги, см	27,8 ± 3,6	28,4 ± 3,9	2,3	0,03
Z-score руки (предплечье)	-0,84 ± 1,12	-0,98 ± 0,78	0,7	0,5
Z-score ноги (голень)	-1,4 ± 0,8	-1,5 ± 0,8	0,4	0,6
SOS руки (предплечье), м/с	3709,4 ± 116,0	3708,0 ± 95,0	0,09	0,9
SOS ноги (голень), м/с	3562 ± 69,3	3553,5 ± 72,6	0,5	0,6
Кальций общий, ммоль/л	2,42 ± 0,11	2,5 ± 0,05	2,8	0,01
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,15 ± 0,06	1,1 ± 0,07	1,6	0,1
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,55 ± 0,11	1,16 ± 0,07	16,1	0,0000
Кальций мочи, ммоль/сут	3,58 ± 1,94	2,15 ± 1,2	3,7	0,001
Креатинин, мкмоль/сут	8693,2 ± 2898,7	8151 ± 2813	0,7	0,4
Кальций-креатининовый индекс	0,46 ± 0,32	0,26 ± 0,14	3,2	0,005
Фосфор мочи, ммоль/сут	20,9 ± 10,1	17,38 ± 8,6	1,09	0,28
Остеокальцин, нг/мл	33,0 ± 15,6	32,9 ± 20,7	0,03	0,97
С-концевые телопептиды, нг/л	1,3 ± 0,56	0,99 ± 0,3	3,2	0,005

Таблица 3. Эффективность лечения по отношению к группе сравнения

Показатель	ЧИЛ, %	ЧИК, %	САР, % [95% ДИ]	СОР, % [95% ДИ]	ЧБНЛ, [95% ДИ]	ОШ, [95% ДИ]	χ^2	p
SOS	30	61	32 [3–61]	52 [2–77]	3 [2–33]	0,26 [0,07–0,96]	4,29	0,038
Остеокальцин	18	59	69 [18–88]	41 [12–69]	2 [1–8]	0,16 [0,04–0,66]	6,88	0,008
Ионизированный кальций	28	70	60 [15–81]	42 [13–71]	2 [1–7]	0,17 [0,04–0,68]	6,65	0,009

ЧИЛ – число исходов лечения в основной группе; ЧИК – число исходов в контрольной группе (группа сравнения); САР – снижение абсолютного риска; СОР – снижение относительного риска; ОШ – отношение шансов; ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить исследуемым методом в течение определенного времени, чтобы достичь благоприятного эффекта или предотвратить определенный неблагоприятный исход у одного больного; ДИ – доверительный интервал.

ме, нарастания костной прочности не выявлено, что может расцениваться как фактор риска развития переломов трубчатых костей.

Таким образом, установлено, что потребление кальция менее 600 мг в сутки у обследованных детей подросткового возраста сопровождалось более низкими, чем в популяции, показателями костной прочности. Доказано, что прием 1000 мг ионизированного кальция и 400 МЕ витамина D₃ в течение 3 мес обеспечивает реализацию генетически детерминированной программы реализации пубертатного скачка роста без потерь костной прочности. Этот механизм влияния связан с увеличением содержания в организме кальция, нормализацией минерального обмена, устойчивым преобладанием костного моделирования над костной резорбцией и повышением прочности костей предплечья и голени, которые в пубертате вносят наиболее существенный вклад в показатели длины тела ребенка. Полученные результаты эффективности комбинированного препарата кальция и витамина D₃ у детей с дефицитом потребления кальция и риском переломов трубчатых костей подтверждены статистическими расчетами (табл. 3), рекомендованными доказательной медициной (абсолютный, относительный риски – САР, СОР и отношение шансов – ОШ).

Улучшение обеспеченности школьников кальцием и витамином D и повышение качества костей предплечья и голени на фоне приема комбинированного препарата кальция и витамина D₃ позволяет рекомендовать его рекомендовать к применению для коррекции дефицита пищевого потребления этих нутриентов у детей в период пре- и пубертатного «скачков» роста.

Литература

- Allgrove J., Shaw N.J. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Karger. Basel. 2009; 300.
- Bonjour J.P., Ammann P., Chevalley T., et al. Nutritional aspects of bone growth: an overview. In: Nutritional aspects of bone health. 2003; 111–27.
- Dodiuk-Gad R.P., Rozen G.S., Rennert G. Sustained effect of short-term calcium supplementation on bone mass in adolescent girls with low calcium intake. American J of Clinic Nutr. 2005; 1(81): 168–74.
- Goulding A., Rockell J.E., Black R.E., Grant A.M., Jones I.E., Williams S.M. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. J Am Diet Assoc. 2004; 104: 250–3.
- Heaney R.P., Weaver C.M. Newer Perspectives on Calcium Nutrition and Bone Quality. J American College of Nut. 2005; 90006(24): 574S–81S.
- Оглоблин Н.А. Оценка факторов риска развития алиментарнозависимого остеопороза у различных групп населения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
- Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. Med Sport Sci. 2007; 51: 102–20.
- The Living Skeleton. Edited by C.Roux 2007 – Les Laboratoires Servier, ISBN 978-2-9528748-3-1: 113.

- Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко М.В., Волков И.К., Круглова И.В. и др. Остеопения у детей диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей. М., 2005.
- Kalkwarf H.J. Breaking News: Forearm Fractures in Children and Adolescents Nutrition Today Aug 2006; 4(41): 171–7.
- Khosla S., Melton III L.J., Delutski M.B., Achenbach S.J., Oberg A.I., Riggs B.L. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years. JAMA 2003; 290: 1479–85.
- Самохина Е.О. Клиническое значение количественного ультразвукового исследования костной прочности у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
- Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Самохина Е.О. Возрастные особенности показателей прочности костной ткани у здоровых детей. Проблемы остеологии 2006; 127.
- Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
- Daly R.M., Rich P.A., Klein R. Influence of high impact loading on ultrasound bone measurements in children: a cross-sectional report. Calcif Tissue Int 1997; 60: 401–4.
- Zadik Z. Quantitative bone analysis in children current methods and recommendations. J Pediatr-2006; 149(3): 429–30.
- Weaver C.M. The growing years and prevention of osteoporosis in later life. Proc Nutr Soc 2000; 59: 303–6.
- Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. и др. Минерализация костной ткани у детей. Рос. педиатрический журнал 2003; 3: 16–22.
- Година Е.З. Процентильный метод. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге (Руководство для врачей). М., 1999; 61–7.
- Щеплягина Л.А., Римарчук Г.В., Васечкина Л.И., и др. Физическое развитие детей в условиях экологического неблагополучия: пособие для врачей. Смоленск: Универсум, 2005; 28.
- Ямпольская Ю.А. Тенденция физического развития школьников в последние десятилетия. Материалы VIII конгресса педиатров России. Вопросы современной педиатрии 2003; 2 (прил. 1): 436.

Информация о соавторах:

Чибрина Елена Владимировна, врач педиатрического отделения Московского НИИ клинического института им. М.Ф.Владимирского
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2
Телефон: (495) 681-5294

Римарчук Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель педиатрического отделения Московского НИИ клинического института им. М.Ф.Владимирского
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2
Телефон: (495) 681-5294

Самохина Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экологии и профилактической педиатрии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр., 117, корп. 2
Телефон: (495) 786-2176

Круглова Ирина Вениаминовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологии и профилактической педиатрии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр., 117, корп. 2
Телефон: (495) 786-2176