

Современные представления о диагностике и лечении остеопороза у детей

Н.В. Торопцова¹, И.П. Никишина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Торопцова Наталья Владимировна, torop@irramn.ru
Contacts: Natalia Toroptsova, torop@irramn.ru

Поступила 20.02.2024
Принята 05.07.2024

Остеопороз (ОП) — это заболевание, характеризующееся снижением прочности кости, приводящим к повышению риска переломов. В основе хрупкости костей у детей могут лежать генетические нарушения, хронические заболевания или применение для их лечения препаратов, отрицательно влияющих на костный метаболизм. В статье рассматривается современная классификация ОП у детей, подходы к его диагностике, роль денситометрического обследования в постановке диагноза.

Основной целью профилактики и лечения ОП является достижение более высокого пика костной массы, улучшение микроархитектоники костей, а также, как и у взрослых, снижение риска переломов, предотвращение деформаций скелета, улучшение подвижности, независимости и качества жизни. Представлены рекомендации по изменению образа жизни, включая адекватное потребление кальция и витамина D, приему антирезорбтивных препаратов, а также по ведению детей с ОП.

Ключевые слова: педиатрия, остеопороз, здоровье костей, денситометрия, диагностика остеопороза, лечение остеопороза, бисфосфонаты

Для цитирования: Торопцова НВ, Никишина ИП, Насонов ЕЛ. Современные представления о диагностике и лечении остеопороза у детей. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):369–376.

CURRENT CONCEPT OF OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS AND TREATMENT IN CHILDREN

Natalia V. Toroptsova¹, Irina P. Nikishina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Osteoporosis (OP) is a disease characterized by a decrease in bone strength, leading to an increased risk of fractures. Bone fragility in children may be due to genetic disorders, chronic underlying conditions or taking medications that negatively affect bone metabolism. The article considers the modern classification of OP in children, approaches to its diagnosis, the role of dual-energy X-ray absorptiometry for diagnosis.

The main goal of OP prevention and treatment is to achieve a higher peak of bone mass, improve bone microarchitecture, and, as in adults, reduce the risk of fractures, prevent skeletal deformities, improve mobility, independence and quality of life. Recommendations for lifestyle changes are presented, including adequate calcium intake and vitamin D, taking antiresorptive drugs, as well as prospective management of children with OP.

Key words: pediatrics, osteoporosis, bone health, densitometry, diagnosis of osteoporosis, treatment of osteoporosis, bisphosphonates

For citation: Toroptsova NV, Nikishina IP, Nasonov EL. Current concept of osteoporosis diagnosis and treatment in children. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):369–376 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-369-376

В последние годы возросло признание необходимости разработки формулировки определения остеопороза (ОП) у детей. Это связано с важными достижениями в понимании генетической основы хрупкости костей, естественного течения и предикторов переломов при хронических состояниях, с использованием препаратов, воздействующих на костную ткань у детей, а также с включением скрининга здоровья костей для популяций высокого риска в клинические рекомендации по отдельным хроническим заболеваниям.

К 18 годам достигается примерно 95% от размера и костной массы скелета взрослого человека [1]. Поэтому детство — это очень важное время для формирования крепкого опорно-двигательного аппарата. Факторами, влияющими на структуру и качество костей, являются генетический фон, функция внутренних органов, хронические системные заболевания и лекарственные препараты, применяемые для их лечения, мышечные расстройства, а также нарушения обмена веществ.

Классификация форм остеопороза у детей

В настоящее время принято различать три формы ОП у детей: первичный (возникающий на фоне моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, контролирующих костный обмен, и ювенильный идиопатический) и вторичный (рис. 1)

Первичный ОП обычно возникает на фоне моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, контролирующих

• Первичный остеопороз:

- на фоне моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, контролирующих костный обмен;
- ювенильный идиопатический остеопороз (диагноз исключения).

• Вторичный остеопороз:

- на фоне соматического заболевания;
- на фоне приема лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен.

Рис. 1. Классификация форм остеопороза у детей

костный метаболизм, таких как несовершенный остеогенез (НО), синдром Марфана, остеопороз-псевдоглиома, синдром Лойса — Дитца, спондилоэпифизарная дисплазия и др. Дети с первичным ОП представляют гетерогенную группу с широким спектром скелетных и внескелетных проявлений, а течение заболевания у них варьирует от легких до летальных форм.

Наиболее распространенным вариантом является НО, при этом к настоящему времени уже было идентифицировано более 24 генов, которые его вызывают [2]. Основными клиническими особенностями НО являются рецидивирующие переломы, деформация скелета, низкий рост, голубые склеры, аномалии зубов, потеря слуха и гипермобильность суставов; однако симптомы могут различаться в зависимости от типа болезни [3]. Наследование наиболее частых вариантов НО является аутосомно-доминантным (типы 1–5; из них 85–90% обусловлены мутациями генов *COL1A1*, *COL1A2* или *IFITM5*), тогда как более редкие формы имеют аутосомно-рецессивное или X-сцепленное наследование [3–5].

Ювенильный идиопатический ОП (ЮИОП) представляет собой состояние с неизвестной патофизиологией и характеризуется болью в спине и/или нижних конечностях и затруднениями при ходьбе, а также компрессионными переломами позвонков (ПП) и переломами длинных трубчатых костей. Симптомы появляются незаметно и обычно возникают до полового созревания, после наступления которого их выраженность может уменьшиться [6, 7]. В отличие от большинства вариантов ОП, связанных с генетическими факторами, здесь нет семейного анамнеза, внескелетных проявлений и нарушений роста ребенка. Ожидается, что с дальнейшими достижениями молекулярной генетики частота ЮИОП уменьшится. На сегодняшний день диагноз ЮИОП остается клиническим и основан на исключении других причин ОП [6, 7].

Вторичный, или приобретенный, ОП развивается у детей при хронических системных заболеваниях как осложнение самого заболевания или его лечения. Наиболее частыми причинами являются иммуновоспалительные, гематологические и онкологические заболевания, эндокринопатии, расстройства желудочно-кишечного тракта, болезни почек, обездвиженность на фоне мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) и детского церебрального паралича, а также прием таких препаратов, как глюкокортикоиды (ГК), противосудорожные средства, химиотерапия [8].

Диагностика остеопороза у детей

Основное проявление ОП — это низкоэнергетические переломы. Известно, что переломы в детстве встречаются часто с учетом высокой физической активности и повышенного риска травматизации: около половины детей переносят по крайней мере один перелом до взросления [9, 10], при этом более чем у 20% из них случаются повторные переломы [11]. Общий риск переломов в период от рождения до 16 лет колеблется от 42% до 64% для мальчиков и от 27% до 40% для девочек [10]. Все эпидемиологические исследования показали, что наиболее частой локализацией переломов является предплечье, на которое приходится почти половина всех случаев [10, 12]. До 65% всех переломов длинных костей в детстве связаны с верхними и от 7% до 28% — с нижними конечностями [10]. Частота переломов в детском возрасте выше, чем во взрослой жизни,

1. Сочетание МПК по Z-критерию ≤ -2 СО и наличия ≥ 2 переломов длинных трубчатых костей в возрасте до 10 лет или ≥ 3 переломов длинных трубчатых костей в любом возрасте до 19 лет;
- или
2. ≥ 1 компрессионного перелома позвонков, возникшего без высокоэнергетической травмы или локального заболевания, независимо от МПК по Z-критерию.

Рис. 2. Критерии диагностики остеопороза у детей: МПК — минеральная плотность кости; СО — стандартное отклонение

что, предположительно, является результатом дисбаланса в течение периода роста между механическими воздействиями, вызывающими напряжение костной ткани (мышечные усилия и линейный рост), и адаптивными изменениями в структуре кости, которые способствуют укреплению кости в ответ на напряжение тканей [13].

На протяжении многих лет педиатрическая секция Международного общества по денситометрии (ISCD, International Society for Clinical Densitometry) стремилась к созданию определения детского ОП, которое позволило бы отличать детей с «...врожденными проблемами скелета, приводящими к хрупкости костей» от детей, у которых наблюдаются переломы в результате типичных детских игр и занятий спортом [14, 15]. В 2013 г. обновленные рекомендации ISCD по диагностике ОП у детей гласят, что диагноз не должен основываться только на денситометрических критериях, но требует наличия клинически значимого перелома в анамнезе [14].

Критерии ОП включают наличие низкотравматичного компрессионного ПП без необходимости наличия низкой минеральной плотности кости (МПК). Это позволило признать патологическую природу такого перелома у детей.

При отсутствии ПП для постановки диагноза требуется наличие как клинически значимых низкотравматичных переломов длинных трубчатых костей в анамнезе, так и низкой МПК по Z-критерию ($\leq -2,0$ стандартных отклонений (СО); рис. 2). У детей с задержкой линейного роста и развития результаты исследований МПК поясничных позвонков и по программе «Все тело» должны анализироваться с учетом абсолютного роста или костного возраста или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающих специфические для возраста, пола и роста Z-критерии. В определении дополнительно отмечается, что Z-критерий $> -2,0$ СО в этом контексте «не исключает возможности хрупкости скелета и повышенного риска переломов» [14].

Это определение ОП, данное экспертной группой ISCD, обеспечивает защиту от гипердиагностики и ненужного лечения детей, у которых нет истинной хрупкости скелета, что важно, поскольку наиболее широко используемые препараты при ОП у детей следует применять с осторожностью. В то же время сложность определения низкоэнергетической травмы была основным препятствием для выявления детей с врожденной хрупкостью скелета, а также детей с вторичным ОП, например, вследствие приема ГК. В частности, ожидание второго (или третьего) перелома длинных трубчатых костей или низкой МПК при денситометрии у ребенка с одним низкоэнергетическим переломом может приводить к тому, что неоправданно откладывается начало лечения в группе высокого риска, где даже один перелом может изменить жизнь и привести к инвалидизации [16].

В настоящее время низкоэнергетический перелом определяется по-разному. Так, критерии ISCD 2013 г. относят к ним переломы, возникшие вне дорожно-транспортных происшествий или при падении с высоты 10 футов (3 м) или меньше [14]. В отношении падений при хронических заболеваниях использовалось более консервативное определение — падение из положения стоя или ниже со скоростью, не превышающей скорость ходьбы [17]. В то же время важно помнить, что дети с переломами при высокоэнергетической травме также могут иметь хрупкие кости, поэтому скрининг на наличие ОП у таких детей как, например, у имеющих голубые склеры или несовершенный дентиногенез, даже при таком переломе является оправданным.

Дополнительной проблемой при определении ОП является включение порога МПК по Z-критерию, который варьирует на целых 2 СО для конкретного ребенка в зависимости от референсной базы данных, установленной на рентгеновских остеоденситометрах фирм Hologic (США) и Lunar Medical (Великобритания) [18]. Еще одним моментом, на который хотелось бы обратить внимание педиатров, является то, что у детей с хрупкостью костей могут происходить остеопоротические переломы при Z-критерии $>-2,0$ СО [19]. Поэтому предлагается рассматривать МПК по Z-критерию в континууме, который напрямую коррелирует с прочностью костей, но без диагностических ограничений [16].

Клиническое обследование

У ребенка с подозрением на ОП необходимо тщательно собрать анамнез. Следует изучить перенесенные переломы (количество, локализацию, уровень травмы и рентгенологические особенности). Наличие боли в спине может быть признаком ПП. Даже один низкотравматичный перелом длинной трубчатой кости может представлять собой серьезное остеопоротическое событие у детей с первыми проявлениями НО [20] или МДД [21]. Переломы нижних конечностей, как правило, оказывают наибольшее влияние на повседневную жизнь из-за неблагоприятного воздействия на подвижность. Переломы бедренной кости вызывают особую тревогу, но даже одиночный перелом большеберцовой или плечевой кости может представлять собой проявление ОП у лиц из группы риска и должен потребовать тщательного анализа механизма травмы. Переломы предплечья настолько распространены у детей, что, как правило, основанием для проведения всесторонней оценки состояния костей являются лишь повторные переломы в этом месте, если только отсутствуют известные факторы риска или классические стигматы НО, такие как голубые склеры, аномалия зубов, нарушение роста, деформации костей. Оскольчатые переломы и переломы с атипичным смещением также имеют большое значение независимо от локализации в длинных трубчатых костях, особенно когда они возникают при отсутствии травмы.

Переломы плоских костей (лопатки, грудины, черепа и ребер) обычно возникают в результате серьезной травмы и вызывают тревогу, когда они низкотравматичные. «Псевдопереломы» ребер и лопаток, также известные как «зоны рыхлости», являются типичными признаками рахита и остеомалации и требуют проведения обследования на предмет нарушения минерального обмена. Учитывая совершенно разные подходы к лечению,

исключение рахита является первым шагом в медицинской оценке любого низкотравматичного перелома.

В популяции ПП при отсутствии травмы у детей встречаются крайне редко [9], в то время как при НО их выявляют в 75% случаев из-за мутации в гене *COL1A1* [22], при лейкемии — у одной трети детей [17], а у мальчиков с МДД, получавших ГК, — более чем в 50% случаев [23]. Тот факт, что ПП может быть признаком серьезных системных заболеваний, таких как лейкемия и иммуновоспалительные болезни, подчеркивает важность рекомендации ISCD 2013 г. о том, что даже единичный ПП является проявлением ОП у детей [16].

Кроме того, необходимо собрать подробный анамнез сопутствующих заболеваний и сведения об используемых лекарственных препаратах, физической активности, диете, росте и половом созревании, а также семейный анамнез (например, информацию о переломах у родственников первой степени родства, потере слуха и др.).

Физикальное обследование должно состоять из антропометрии, включая измерение окружности головы и оценки пропорций тела, осмотра зубов, склер, кожи, суставов и позвоночника, выявления деформации конечностей, расширения запястий и лодыжек, болезненности позвоночника.

Лабораторное обследование

Каждому ребенку, у которого подозревается наличие ОП, следует провести лабораторное обследование, включающее общеклинический и биохимический анализ с определением в сыворотке крови уровня кальция, фосфора, магния, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и паратормона, а также концентрации кальция, фосфора и креатинина в моче. Результаты биохимического анализа позволяют исключить нарушения минерализации костей (все виды рахита/остеомалации), в то же время диагноз ОП на их основании поставить нельзя. Для выявления моногенных заболеваний, проявляющихся хрупкостью костей, необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования.

Маркеры костного обмена не являются частью стандартного обследования для выявления ОП у детей, так как они тесно коррелируют со скоростью роста и поэтому их трудно интерпретировать [24].

Денситометрическое обследование

Основными локализациями определения МПК у детей являются поясничный отдел позвоночника (L_1-L_4) и все тело без включения головы [25]. Значения, полученные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) для детей, выражаются в виде Z-критерия с учетом возраста и пола. Для расчета Z-критерия необходимо использовать референсные педиатрические данные, которые доступны для определения МПК в L_1-L_4 у детей любого возраста, а для всего тела без включения головы — у детей старше 3 лет [26].

В 2019 г. рекомендации ISCD были обновлены [27]: эксперты дополнили области измерения МПК, включив дистальный отдел предплечья, проксимальный отдел бедра и латерально-дистальный отдел бедренной кости у детей, которым необходима дополнительная информация

для принятия клинических решений или у которых невозможно провести обследование позвоночника или всего тела. Однако определение МПК в проксимальном отделе бедренной кости не является надежным методом оценки минерализации костной ткани у растущих детей вследствие значительной вариабельности скелетного развития и отсутствия воспроизводимых регионов интереса при денситометрическом исследовании.

Следует помнить, что дети с низким ростом и/или задержкой полового созревания будут иметь МПК, искусственно заниженную по Z-критерию относительно соответствующих возрасту референсных данных. Чтобы лучше оценить МПК у таких детей, были разработаны методы коррективы Z-критерия с поправкой на рост и костный возраст [28].

Рентгенография

Рентгенография используется для выявления ПП и сколиоза. В отличие от рекомендаций для взрослых, где боль в спине сама по себе не является показанием для проведения визуализации, боковую визуализацию позвоночника (грудных и поясничных позвонков) следует проводить всем детям с подозрением на ОП для выявления асимптомных ПП [29]. ПП обычно оценивают с помощью полуколичественного метода Н.К. Genant и соавт. [30]. Этот метод основан на определении потери высоты тела позвонка и визуальной оценке морфологических изменений. Потеря высоты позвонков более чем на 20% указывает на наличие ПП, при этом потеря высоты на 20–25% определяется как перелом легкой, на 26–40% — как перелом умеренной, >40% — как перелом тяжелой степени.

Современные модели аппаратов DXA могут использоваться у детей для выявления ПП с помощью специальной программы Vertebral Fracture Assessment (VFA), при этом доза радиации, которую получает ребенок, ниже, чем при проведении боковой рентгенографии позвоночника [27, 31].

Другие методы диагностики, такие как магнитно-ядерный резонанс, компьютерная томография, количественное ультразвуковое исследование, в настоящее время не верифицированы и не рекомендуются для использования в детской популяции.

Лечение остеопороза у детей

ОП и связанные с ним переломы могут снижать качество жизни и приводить к инвалидизации ребенка, поэтому необходимо как можно раньше выявлять детей с переломами, особенно с ПП, а также проводить мероприятия, направленные на предотвращение будущих переломов, улучшение функции и подвижности, а также на уменьшение боли в позвоночнике.

Большинству врачей общей практики трудно решить, начинать ли лечение детей и когда это делать. Спектр связанных с ОП заболеваний широк, поэтому не существует единой стратегии, подходящей для всех, и требуется мультидисциплинарный подход. Важными факторами, которые следует учитывать, являются среди прочего наличие симптомов (например, скелетно-мышечной боли), характер и тяжесть любого основного заболевания, уровень подвижности и возможность спонтанного или медикаментозного выздоровления.

Общие рекомендации

У детей из групп риска наличия ОП следует оптимизировать питание, физическую активность и стабилизировать течение основного заболевания, которое может приводить к нарушению состояния костной ткани и переломам, а также увеличивать риск падений.

Соответствующее возрасту потребление кальция и других макро- и микроэлементов (табл. 1), а также витамина D необходимо для нормальной минерализации костей, профилактики и лечения рахита/остеомаляции.

Концентрацию 25(OH)D следует поддерживать на уровне выше 30 нг/мл (75 нмоль/л). В связи с высокой распространенностью недостаточности и дефицита витамина D у детей, проживающих на всей территории России, следует рассмотреть возможность приема добавок витамина D (табл. 2) [33].

Таблица 1. Нормы физиологической потребности в макро- и микроэлементах у детей и подростков России, мг/сут. [32]

Возраст	Кальций	Фосфор	Магний	Цинк	Медь
0–3 мес.	400	300	55	3	0,3
4–6 мес.	500	400	60	3	0,3
7–12 мес.	600	500	70	4	0,5
От 1 года до <3 лет	800	700	80	5	0,5
От 3 до <7 лет	900	800	200	8	0,6
От 7 до <11 лет	1100	1100	250	10	0,7
От 11 до <14 лет	1200	1200	300	12	0,8
14–18 лет	1200	1200	400	12	1,0

Таблица 2. Рекомендации по дозам колекальциферола для профилактики гиповитаминоза D у детей и подростков России, МЕ/сут. [33]

Возраст	Профилактическая доза	Профилактическая доза для Европейского Севера России
От 0 до <6 мес.	1000	1000
От 6 до <12 мес.	1000	1500
От 1 до <3 лет	1500	1500
3–18 лет	1000	1500

Дети с ОП должны выполнять физические упражнения, не приводящие к увеличению риска падений, и включать упражнения для улучшения мышечной силы, координации, баланса и коррекции мышечных контрактур [34].

У детей, страдающих вторичным ОП, лечение основного заболевания и оптимизация дозы остеотоксических препаратов необходимы для спонтанного выздоровления [8]. При хронических заболеваниях часто наблюдается задержка роста и полового созревания или даже гипогонадизм, что потенциально может ухудшить набор костной массы. Мониторинг роста и полового развития и, в конечном итоге, индукция полового созревания помогут улучшить состояние костей в таких случаях.

Медикаментозная терапия остеопороза у детей

В настоящее время нет препаратов, разрешенных для лечения ОП у детей. Все лекарственные средства применяются «off-label».

Наиболее широко при ОП у детей используются бисфосфонаты (БФ). Они представляют собой синтетические аналоги пирофосфата, побочного продукта клеточного метаболизма, и обладают очень высоким сродством к костному минералу, связываясь с кристаллами гидроксиапатита и ингибируя его распад, тем самым эффективно подавляя резорбцию костной ткани. Модификация химической структуры БФ определяет их силу, делая связывание с гидроксиапатитом костей более значительным, и объясняет, почему разные БФ имеют различную эффективность и схемы дозирования. Около 50% принятого БФ быстро выводится почками, а остальные 50% поглощаются скелетом. Важнейшей фармакологической особенностью всех БФ является их чрезвычайно высокое сродство к костной ткани. Это позволяет БФ достигать высокой локальной концентрации по всему скелету.

В результате снижения резорбции кости и продолжающегося костеобразования костная масса и прочность кости увеличиваются с течением времени при лечении БФ. На рентгенограммах пациентов, получавших БФ, виден ленточный метафизарный склероз, который не влияет на рост костей. Однако длительное применение БФ может задерживать рост хрящевой пластины в зрелой кости и снижать костный обмен, что приводит к риску атипичных («стрессовых») переломов. Поэтому необходимы перерывы в лечении, чтобы обеспечить восстановление ремоделирования кости [8].

БФ можно назначать перорально и внутривенно, хотя пероральное введение может быть менее эффективным и, следовательно, его лучше использовать для детей с более легким течением ОП. Также часто описывается эзофагит, возникающий в результате перорального приема БФ. Чтобы снизить этот риск, ребенок должен сохранять вертикальное положение в течение как минимум 30 мин после приема перорального БФ, но для отдельных категорий пациентов это может быть очень сложно.

При внутривенном введении БФ у подавляющего большинства пациентов наблюдается реакция острой фазы (в основном после первого введения), характеризующаяся лихорадкой, тошнотой и недомоганием, которая обычно проходит самостоятельно и может быть купирована парацетамолом [35, 36]. У меньшей части детей могут возникнуть более серьезные неблагоприятные реакции, такие как гипокальциемия, увеит, диарея, рвота и (у младенцев) респираторный дистресс [37]. Введение БФ также было связано с задержкой заживления костей после остеотомии и интрамедуллярных процедур, а также с изменением формы существующих переломов у пациентов с НО [38].

Проведенные исследования показали положительное влияние БФ на плотность костей у детей с ревматическими заболеваниями и другими хроническими заболеваниями [39]. Так, терапия памидроном в дозе 1 мг/кг внутривенно с 2-месячными интервалами в течение 1–2 лет значительно увеличила МПК поясничного отдела позвоночника по Z-критерию по сравнению как с исходными показателями, так и с динамикой МПК в контрольной группе. Не было отмечено эпизодов гипокальциемии и аллергических реакций, но у троих детей развилась гриппоподобная реакция в течение первых 24 ч после первого введения препарата [40]. M.L. Bianchi и соавт. [41] сообщили об увеличении МПК на 15% по сравнению с исходным уровнем после 1 года приема 5 мг алендроната ежедневно у 38 детей

с ревматическими заболеваниями, у 33 из которых был ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ) или ювенильный дерматомиозит, и они получали длительное лечение ГК. В другой работе 22 ребенка с глюкокортикоидным ОП, 17 из которых имели ЮИА, СКВ или воспалительное заболевание кишечника, получали алендронат 1 раз в неделю в дозе 1–2 мг/кг или плацебо (медиана длительности наблюдения 2,1 года). Было выявлено статистически значимое увеличение объемной МПК поясничного отдела (на основе измерения DXA и оценки объема позвоночника в L_2-L_4) и снижения уровня маркера костной резорбции, а также не отмечалось нарушения роста костей [42]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность золедроновой кислоты в дозе 0,05 мг/кг один раз в 6 мес. у детей с глюкокортикоидным ОП. Было продемонстрировано значительное увеличение МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо после 1 года лечения. В группе, получавшей золедроновую кислоту, новых ПП не наблюдалось, в то время как они произошли у 2 (12,5%) детей, получивших плацебо. После первого введения отмечалось два случая асимптомной гипокальциемии и один — гипофосфатемии. Гриппоподобная реакция в основной группе была зарегистрирована у 22%, в то время как в группе плацебо — у 6% детей [43].

Противопоказаниями к применению БФ у детей являются почечная недостаточность, нелеченый гиповитаминоз D или гипокальциемия [44].

Хотя положительное влияние БФ на МПК у детей с вторичным ОП было продемонстрировано в различных исследованиях, текущие данные недостаточны для поддержки их использования у детей только для лечения низкой МПК.

Деносумаб

Деносумаб — это человеческие моноклональные антитела, вводимые подкожно, которые, как и БФ, ингибируют резорбцию кости. Деносумаб связывается с лигандом рецептора ядерного фактора κB (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), имитируя действие остеопротегерина и приводя к снижению костного обмена [45]. Деносумаб не внедряется в костный матрикс, поэтому его эффекты быстро обратимы после прекращения лечения.

Мало что известно о риске, связанном с применением деносумаба у детей. Первое клиническое исследование при НО было остановлено из-за рикошетной гиперкальциемии после прекращения лечения [46]. Также высказывались опасения по поводу линейного роста и заживления переломов из-за мощного влияния деносумаба на ремоделирование кости. Так, метафизарный склероз и сохранение кальцифицированного хряща в зонах роста вследствие введения деносумаба потенциально могут оказывать негативное влияние на рост и форму костей [47].

У детей, получавших деносумаб по поводу гигантоклеточной опухоли кости, были зарегистрированы два случая остеонекроза челюсти. Кроме того, у этих двух детей после прекращения лечения препаратом развилась тяжелая гиперкальциемия с острой почечной недостаточностью. Поэтому требуется тщательный мониторинг уровня кальция в сыворотке и в моче у детей после прекращения лечения деносумабом [48–50].

До сих пор деносумаб не имеет педиатрической лицензии и не является препаратом первой линии у детей и подростков, страдающих ОП. Тем не менее, он может использоваться не по показаниям у пациентов с почечной недостаточностью, а также при недостаточной эффективности или возникновении тяжелых нежелательных реакций на БФ, если использовать его с особой осторожностью [51].

Ромосозумаб

Ромосозумаб — ингибитор склеростина — представляет собой новый класс моноклональных антител, которые посредством связывания со склеростином оказывают двойное воздействие на метаболизм костной ткани, ингибируя резорбцию кости и усиливая костеобразование. До сих пор не существует лицензированных показаний для применения ромосозумаба у детей, но в настоящее время проводятся международные исследования по оценке препарата у детей, страдающих НО [52].

Глюкокортикоидный остеопороз у детей

В 2023 г. представлены новые клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП, один из разделов которых посвящен детям от 4 до 17 лет [53]. Экспертная панель ACR дала определение высокого риска переломов у детей (наличие низкотравматических переломов и прием ГК в дозе $\geq 0,1$ мг/кг/сут. в течение >3 мес.) и условно рекомендует назначать только пероральные или внутривенные БФ, так как другие антиостеопоротические препараты недостаточно изучены в этой молодой возрастной группе с открытыми пластинами роста. Детям и подросткам без переломов в анамнезе условно рекомендуется прием кальция, витамина D, лечебная физкультура, при этом пероральные или внутривенные БФ не назначаются [53].

Хирургические вмешательства

Наряду с консервативными подходами и фармакологическим лечением иногда необходимо хирургическое вмешательство для коррекции деформаций и улучшения функции конечностей (корректирующая остеотомия и интрамедуллярная стержневая фиксация) или для лечения прогрессирующего сколиоза и кифоза позвоночника с целью профилактики легочной недостаточности, боли и предотвращения инвалидности.

Наблюдение за детьми с остеопорозом

Дети с риском развития или наличием ОП требуют тщательного наблюдения у педиатра для раннего выявления новых переломов, своевременного назначения терапии в случае необходимости и предотвращения необратимых деформаций костей.

Переоценка целесообразности продолжения лечения проводится ежегодно по результатам повторной оценки боли в костях, переломов, изменения формы позвонков, активности основного заболевания, приема остеотоксических препаратов, оставшегося потенциала роста и результатов денситометрического обследования [51]. У детей, получающих высокие дозы и длительный курс ГК, МПК с помощью

DXA можно определять исходно, а затем ежегодно в течение периода лечения. Рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или VFA при рентгеновской денситометрии следует проводить исходно и ежегодно, если были ПП и проводится непрерывная терапия высокими дозами ГК, отмечаются уменьшение двигательной активности и/или плохой контроль основного заболевания, а также при возникновении боли в спине или снижении МПК по Z-критерию на 0,5 СО и более при двух последовательных измерениях [53,54].

Преимущество при переходе из детского во взрослый сегмент организации медицинской помощи

В целом, с точки зрения организационных и клинических аспектов, переход от педиатрической к взрослой медицинской службе является сложной задачей. Что касается лечения ОП, нет единого мнения относительно оптимальных сроков перехода, но большинство пациентов предпочитают перевод в возрасте 18–24 лет [55].

После перехода во взрослый сегмент здравоохранения возможно уменьшение частоты посещений поликлиники и введения БФ, если достигнут рост взрослого человека, завершено пубертатное развитие и когнитивные функции адекватны. Однако 18-летние подростки и «юные взрослые», у которых еще полностью не завершены процессы костеобразования, роста и пубертатного развития, требуют наблюдения и должны лечиться в соответствии с педиатрическими рекомендациями. Следует отметить, что показания к лечению у детей и взрослых, а также дозировка внутривенных БФ различаются. Например, золедроновую кислоту детям обычно назначают по 0,05 мг/кг 2 раза в год (максимальная доза — 4 мг); однако взрослым дозу 5 мг назначают ежегодно независимо от веса. Пациенты и медицинские работники должны знать, что, несмотря на предыдущее введение БФ, реакция острой фазы может (повторно) возникнуть при введении более высокой дозы. Кроме того, на этих пациентов не распространяются рекомендации по ОП, разработанные для женщин в постменопаузе и для мужчин старше 50 лет [55].

Заключение

В данной статье представлены общие вопросы, касающиеся проблемы ОП у детей и подростков, однако в клинической практике врачей разных медицинских специальностей важно учитывать патогенетические особенности как первичного, так и вторичного ОП, обусловленные вкладом заболеваний (эндокринологических, генетических, ревматических, онкологических, гематологических), послуживших фоном для развития ОП и их терапии. Повышение осведомленности об ОП среди педиатров имеет важное значение, поскольку как генетические, так и приобретенные заболевания, нарушающие костный обмен, приводят к переломам и ухудшению качества жизни детей и подростков, что требует раннего выявления лиц, нуждающихся в профилактических и лечебных мероприятиях. У педиатров есть возможность способствовать достижению более высокого пика костной массы у детей с ОП.

Лечение ОП требует мультидисциплинарного подхода, а варианты лечения включают консервативные меры, реабилитацию с помощью физиотерапии и трудотерапии,

медикаментозное лечение, ортопедическую хирургию и ортопедические устройства. Выбор лечения и/или комбинации методов лечения должен учитывать характер и тяжесть заболевания, а также потребности каждого ребенка и, таким образом, быть персонализированным. Требуется тщательное последующее наблюдение для выявления и мониторинга ПП, а также для предотвращения снижения МПК у нелеченых детей из группы риска. Дети обладают уникальной способностью к спонтанному и медикаментозному выздоровлению, включая изменение формы позвонков. Основной целью терапии ОП у детей остается создание более прочного скелета для взрослой жизни.

Создание переходных клиник между педиатрической и взрослой помощью является успешной моделью для ком-

плексного обсуждения всех потребностей пациента, прежде чем он будет переведен под наблюдение во взрослую поликлинику.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1729-1739. doi: 10.1002/jbmr.412
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010;53:1-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007
- Van Dijk FS. Genetics of osteoporosis in children. *Endocr Dev*. 2015;28:196-209. doi: 10.1159/000381046
- Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafe L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: From diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:14322. doi: 10.4414/sm.w.2016.14322
- Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta — A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.001
- Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Gilsanz V, Gales B, Pereira RC, Salusky IB. Idiopathic juvenile osteoporosis: A cross-sectional single-centre experience with bone histomorphometry and quantitative computed tomography. *Pediatr Rheumatol*. 2013;11:1-8. doi: 10.1186/1546-0096-11-6
- Franceschi R, Vincenzi M, Camilot M, Antoniazzi F, Freemont AJ, Adams JE, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: Clinical experience from a single centre and screening of *LRP5* and *LRP6* genes. *Calcif Tissue Int*. 2015;96:575-579. doi: 10.1007/s00223-015-9983-7
- Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9
- Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: A study using the general practice research database. *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1976-1981. doi: 10.1359/JBMR.040902
- Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):272-278. doi: 10.1007/s11914-014-0227-y
- Mäyränpää MK, Mäkitie O, Kallio PE. Decreasing incidence and changing pattern of childhood fractures: A population-based study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(12):2752-2759. doi: 10.1002/jbmr.155
- Fiscaletti M, Coorey CP, Biggin A, Briody J, Little DG, Schindeler A, et al. Diagnosis of recurrent fracture in a pediatric cohort. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(5):529-539. doi: 10.1007/s00223-018-0449-6
- Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt. *Bone*. 2004;34(5):771-775. doi: 10.1016/j.bone.2004.01.022
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):275-280. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004
- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):6-21. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.002
- Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):2088-2097. doi: 10.1210/clinem/dgz294
- Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, et al.; Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: Results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447
- Kocks J, Ward K, Mughal Z, Moncayo R, Adams J, Högl W. Z-score comparability of bone mineral density reference databases for children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4652-4659. doi: 10.1210/jc.2010-0677
- Ma J, Siminoski K, Also N, Halton J, Ho J, Lentle B, et al.; Canadian STOPP Consortium. The choice of normative pediatric reference database changes spine bone mineral density Z-scores but not the relationship between bone mineral density and prevalent vertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1018-1027. doi: 10.1210/jc.2014-3096
- Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: Diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3607-3613. doi: 10.1007/s00198-016-3709-1
- Ma J, McMillan HJ, Karagüzel G, Goodin C, Wasson J, Matzinger MA, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):597-608. doi: 10.1007/s00198-016-3774-5
- Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in *COL1A1*. *J Bone Miner Res*. 2013;28(9):2001-2007. doi: 10.1002/jbmr.1942
- Singh A, Schaeffer EK, Reilly CW. Vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy patients managed with deflazacort. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(6):320-324. doi: 10.1097/BPO.0000000000000817
- Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):281-294. doi: 10.1007/s001980070116
- Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Fuleihan GEH, Kecskenmety HH, et al. International Society for Clinical Densitometry X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The revised 2013 ISCD pediatric official

- positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:225-242. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.003
26. Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WW, Specker BL, Weiler H. Bone densitometry in infants and young children: The 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:243-257. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.002
 27. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Hogler W, Keckskemethy HH, et al. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom.* 2019;22:567-589. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.002
 28. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265-1273. doi: 10.1210/jc.2009-2057
 29. Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. *Pediatr Radiol.* 2019;49:283-296. doi: 10.1007/s00247-018-4279-5
 30. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915
 31. Crabtree NJ, Chapman S, Hogler W, Hodgson K, Chapman D, Bebbington N, et al. Vertebral fractures assessment in children: Evaluation of DXA imaging versus conventional spine radiography. *Bone.* 2017;97:168-174. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.006
 32. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. М.:Педиатр;2017. [National program for optimizing the provision of vitamins and minerals to children in Russia. Moscow:Pediatr;2017. (In Russ.)].
 33. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.:Педиатр;2018. [National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: Modern approaches to correction". Moscow:Pediatr;2018. (In Russ.)].
 34. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, Struening N, Goebel O, Schoenau E. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14:445-453.
 35. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356:1075-1076. doi: 10.1056/NEJMc062792
 36. Högl W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr.* 2004;145:701-704. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.066
 37. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004;35:231-234. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.008
 38. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005324. doi: 10.1002/14651858.CD005324.pub2
 39. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Min Res.* 2004;19:1779-1786. doi: 10.1359/jbmr.040814
 40. Acott PD, Wong JA, Lang BA, Crocker JF. Pamidronate treatment of pediatric fracture patients on chronic steroid therapy. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(3):368-373. doi: 10.1007/s00467-004-1790-8
 41. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: A prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1960-1966. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1960::AID-ANR6>3.0.CO;2-J
 42. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology.* 2005;44:813-818. doi: 10.1093/rheumatology/keh538
 43. Ward LM, Choudhury A, Alos N, Cabral DA, Rodd C, Sbrocci AM, et al. Zoledronic acid vs placebo in pediatric glucocorticoid-induced osteoporosis: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:5222-e5235. doi: 10.1210/clinem/dgab458
 44. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al.; Group ABMW. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:223-233. doi: 10.1111/jpc.13768
 45. Boyce AM. Denosumab: An emerging therapy in pediatric bone disorders. *Curr Osteoporosis Rep.* 2017;15:283-292. doi: 10.1007/s11914-017-0380-1
 46. Open-label extension denosumab study in children and young adults with osteogenesis imperfecta. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03638128. 2022.
 47. Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, Gafni RI, Farley FA, Kasavubu JZ, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:891-897. doi: 10.1210/jc.2013-3081
 48. Uday S, Gaston CL, Rogers L, Parry M, Joffe J, Pearson J, et al. Osteonecrosis of the jaw and rebound hypercalcemia in young people treated with denosumab for giant cell tumor of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:596-603. doi: 10.1210/jc.2017-02025
 49. Mariz BALA, Migliorati CA, Alves FA, Penteado FM, Carvalho NP Filho, Santos-Silva AR, et al. Successful denosumab treatment for central giant cell granuloma in a 9-year-old child. *Spec Care Dentist.* 2021;41:519-525. doi: 10.1111/scd.12588
 50. Horiuchi K, Kobayashi E, Mizuno T, Susa M, Chiba K. Hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy: A systematic review. *Bone Rep.* 2021;15:101148. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101148
 51. Ciancia S, Högl W, Sakkars RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: How to treat and monitor? *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):501-511. doi: 10.1007/s00431-022-04743-x
 52. Study to evaluate efficacy and safety of romosozumab compared with bisphosphonates in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05972551. 2023.
 53. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(12):2405-2419. doi: 10.1002/acr.25240
 54. Ward LM. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Why kids are different. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:576. doi: 10.3389/fendo.2020.00576
 55. Godbout A, Tejedor I, Malivoir S, Polak M, Touraine P. Transition from pediatric to adult healthcare: Assessment of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:247-255. doi: 10.1159/000343818

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>