

ОСТЕОПЕНИЯ И ОСТЕОПОРОЗ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ)

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,¹
УЗ «2-я городская детская клиническая больница»²

По значимости проблемы у взрослых остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных болезней после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. В среднем он развивается у 40% женщин и у 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше.

В настоящее время вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза в детском возрасте являются актуальными и недостаточно изученными. Существенной проблемой является недостаточность исследований, основанных на принципах доказательной медицины, которые позволили бы применять в лечении детей обширный арсенал лекарственных средств.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, остеокальцин, минеральная костная масса, минеральная костная плотность, рентгеновская двухэнергетическая остеоденситометрия.

A.V. Sukalo, A.V. Solntseva, A.G. Mikhno

OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS IN CHILDREN (CAUSES, DIAGNOSIS, TREATMENT GUIDELINES AND PREVENTION). LITERATURE REVIEW

Most important problems in adults osteoporosis is the fourth largest non-communicable disease after cardiovascular diseases, cancer and diabetes. On average, it occurs in 40% of women and 13% of men aged 50 and older. At the present time the issues of prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis in childhood are relevant and insufficiently studied. The essential problem is the lack of research, evidence-based medicine, which would be used in the treatment of children's extensive arsenal of medicines.

Key words: osteopenia, osteoporosis, osteocalcin, bone mineral content, bone mineral density, dual energy X-ray absorbiometry

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением ее микроархитектоники, следствием чего являются переломы [1,28,33,38,40,42,43]. Этим термином пользуются для обозначения клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений уменьшения костной массы [11,38,40]. Остеопения-термин, употребляемый для обозначения снижения плотности рентгенологической тени (при стандартной рентгенографии костей) или костной массы, определяемой методами количественной костной денситометрии [1,2,3,14,15,18,38,43].

По значимости проблемы у взрослых остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных болезней после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета [1,2,3,14,15,16,34,37,38,43,44]. В среднем он развивается у 40% женщин и у 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше [2,12,37,39,42,44]. В настоящее время вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза в детском возрасте являются актуальными и недостаточно изученными [3,21,37,38,45].

В детском возрасте интенсивно накапливается пиковая костная масса (ПКМ). Ее формирование является ключевым этапом возрастного развития скелета, определяющим прочность кости на протяжении всей жизни человека. Особое значение придается периоду полового созревания. К его

завершению уровень ПКМ во многих участках скелета достигает 86%, а в отдельных участках 100% костной массы взрослого человека [2,34,37]. От уровня ПКМ зависит риск развития остеопороза на фоне естественных потерь костной массы с возрастом [1,21,39,45,48,52].

В онтогенезе костная система претерпевает возрастные изменения. Ремоделирование кости начинается внутриутробно [8,16] и продолжается непрерывно в течение всей жизни [2]. Высокие темпы роста и одновременное интенсивное гистологическое ремоделирование делают костную ткань ребенка чувствительной к неблагоприятным воздействиям. У детей первых лет жизни нарушения заключаются в уменьшении плотности костной ткани, что ведет к увеличению гибкости костей, склонности их к деформациям [2,7,38,43].

В своем развитии костная ткань проходит последовательно три стадии: постепенное нарастание массы, период стабилизации и физиологическое уменьшение плотности кости [30].

Кость представляет собой динамичную живую ткань с высокой чувствительностью к различным регуляторным, контролирующим механизмам, эндо-и экзогенным влияниям [2,10].

Скорость обновления костной ткани у детей достигает 30-100% в год. В сочетании с высокой активностью ремодели-

ническая почечная недостаточность) [13,14, 15,20].

Существенное влияние на генетическую программу построения кости оказывают факторы питания [1,15,16]. Оптимальная суточная потребность в кальции составляет у новорожденных и детей до 6 месяцев жизни 400 мг, в возрасте от 6 месяцев до 1 года – 210 мг, от 1 года до 3 лет – 500 мг, дети 4-8 лет – 800 мг, дети 9-13 лет и подростки 14-18 лет – 1300 мг [1,14,15].

Оптимальным источником кальция у детей первого года жизни является грудное молоко. В нем имеется необходимое для лучшего усвоения соотношение солей кальция и фосфора (2:1). Однако женское молоко не обеспечивает полностью потребности ребенка в витамине Д, а у недоношенных детей – также в кальции и фосфоре [6,14,17]. У детей старшего возраста основным источником кальция служат молочные продукты.

Одним из факторов риска развития гипокальциемии является ряд эндокринных заболеваний, в том числе сахарный диабет.

В патогенезе остеопороза при сахарном диабете выделяют несколько основных звеньев. Абсолютный дефицит инсулина снижает выработку остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, уменьшается также стимуляция остеобластов, опосредованная через инсулиноподобный фактор роста. Прямое влияние высокой концентрации глюкозы за счет конечных продуктов гликозилирования может усилить резорбцию кости остеокластами. Вследствие сниженной секреции инсулина может иметь место недостаток активных метаболитов витамина Д, что ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и усилению секреции и активности ПТГ, что создает отрицательный баланс кальция в организме и усиливает резорбцию костной ткани [41].

Наиболее уязвимые периоды для процесса накопления костной массы при сахарном диабете: время пубертатного скачка (12-16 лет), когда у лиц с сахарным диабетом наблюдается снижение формирования пика костной массы [5].

Одно из тяжелых осложнений сахарного диабета-диабетическая нефропатия. Диабетическое поражение почек является причиной летального исхода у значительного количества пациентов с сахарным диабетом. Частота диабетической нефропатии, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 54% всех случаев заболевания [1,41]. Появление клинических признаков поражения почек означает наступление грубых и необратимых изменений в структуре нефрона и интерстиции, а также относительно малую эффективность терапевтических мероприятий [37].

При хронической почечной недостаточности (ХПН) происходит нарушение водного, электролитного и кислотно-щелочного баланса, вызывается азотемия и нарушения структуры и функции многих систем организма. Изменяются количественные и качественные характеристики кости посредством мультифакториального влияния на костный метаболизм, способствуя развитию остеопении, остеопороза и повышая риск переломов. Так же риск потери массы кости повышает хронический ацидоз — частый спутник терминальной стадии ХПН. Считается, что метаболический ацидоз влияет на кость путем стимуляции медирированной остеокластами резорбции кости и медирированного остеобластами формирования кости, нарушения действия паратгормона (ПТГ) и витамина Д [41].

В нашей стране нет серьезных исследований по состоянию фосфорно-кальциевого обмена у детей в различные периоды развития СД.

Классификация остеопороза

В настоящее время существует рабочий вариант классификационных критериев первичного остеопороза у детей

[17], который позволяет врачу-педиатру ориентироваться в разнообразных нарушениях костной ткани и проводить своевременное лечение и профилактику ОП в растущем организме. Согласно этой классификации, выделяют [2]:

- по возрастному фактору: ОП раннего детского возраста (до 12 лет); ОП старшего детского возраста (12-14 лет); ювенильный ОП (старше 14 лет);

- по этиологическим факторам: врожденный, приобретенный;

- по распространенности: системный, локальный;

- по характеру изменений костной структуры: диффузный, очаговый, пятнистый, смешанный.

Диагностика костной минеральной плотности и костного метаболизма

Для определения минеральной костной массы (МКМ) и минеральной костной плотности (МКП) используют неинвазивные методы исследования [18,21].

Для оценки МКП в настоящее время применяются рентгенография костей скелета, фотонная и рентгеновская денситометрия, количественное ультразвуковое исследование, количественная компьютерная томография [1,3].

По рентгенограмме можно диагностировать остеопороз при потере не менее 20-30% костной массы. Этот метод по своей точности и воспроизводимости результатов значительно уступает современным методам остеоденситометрии [1,4,21,22,37,38].

Фотонные и рентгеновские денситометры подразделяются на моно- и дихроматические. Монохроматические дают возможность исследовать только кортикальную ткань. Дихроматические методы-кортикальную и трабекулярную, что позволяет определять минеральную костную плотность периферического и осевого скелета. Методы фотонной абсорбциометрии в практической деятельности применяются редко из-за наличия источника радиоактивного излучения.

В последнее десятилетие широкое распространение получили рентгеновские денситометры [1, 2, 5, 6, 8, 20, 23, 24, 26, 29, 38, 43].

Для определения минеральной костной плотности «золотым» стандартом считается метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA – dual energy x-ray absorbiometry). Он дает возможность исследования осевого и периферического участков скелета, имеет высокую чувствительность и специфичность, точность, и низкую ошибку воспроизводимости, минимальную дозу облучения и быстроту исследования. Методом DEXA при сканировании определенного участка скелета производится измерение двух величин: площади сканируемой поверхности (см²) и содержания костного минерала (г), из которых далее вычисляется еще один клинически значимый параметр проекционная минеральная костная плотность (МКП=МКМ/площадьсканируемой поверхности, г/см²) [2,3,4,5,20,31,32,38,43].

В настоящее время наиболее широко используются стандартные автоматические программы для оценки минеральной плотности поясничного отдела позвоночника (в двух проекциях), проксимального отдела бедра, костей предплечья и всего тела [1,2,3,54,].

Компьютерное обеспечение остеоденситометров содержит референтную базу-нормативные показатели по полу и возрасту. В каждой популяции должны быть определены собственные данные, так как многое зависит от характера питания населения. Для проведения исследования в педиатрической практике особое значение имеет наличие специальной программы определения минеральной плотности костной ткани у детей, начиная с рождения [2,4,6,29,35,44].

Данные МКП пациента сравниваются с нормативными, рассчитывается отклонение индивидуальных значений от средневозрастной нормы (Z-критерий), от пиковой костной массы лиц соответствующего пола (Т-критерий), а также оп-

ределяется величина стандартного отклонения от среднестатистических показателей. Величина стандартного отклонения позволяет количественно различить варианты нормы, остеопению и остеопороз [36,38,44,45,54].

В педиатрической практике, в отличие от взрослых, диагностическое значение имеет только Z-критерий. Этот показатель зависит от возраста. Он учитывает разницу между МПК пациента и среднестатистической нормой для здоровых детей этого же возраста и пола. (1,2). Значения Z-критерия до-1SD рассматриваются как норма, от-1SD до-2,5 SD — как остеопения и более-2,5 SD — как остеопороз [2,3,4,6,20,39,50,60].

Наиболее информативным является исследование двух областей скелета, что снижает вероятность ошибки. Решение вопроса об объеме исследования (центральный или периферический отдел) зависит от поставленной клинической задачи. Измерение минеральной костной плотности дает ответ на основные клинические вопросы, какой у данного пациента риск возникновения переломов, как меняется костная плотность у пациента с возрастом или в ходе проводимой терапии [2,9,10,46,55,59,61].

Развитие метода количественной компьютерной томографии позволяет осуществить пространственное разделение кортикальной и трабекулярной кости, получить ее объемные характеристики. При компьютерной томографии исключается проекционное наложение прилежащих костных структур и окружающих тканей, что повышает точность измерения костной массы. Этот метод является дорогостоящим и дает относительно большую лучевую нагрузку, что ограничивает его применение в педиатрической практике [37,51].

В последние годы активно развивается количественная ультразвуковая денситометрия, которая позволяет оценивать состояние костной ткани по скорости прохождения ультразвуковой волны через кость (SOS — speed of sound) и величине ее затухания в кости (BUA-broadband ultrasound attenuation). Названные показатели отражают эластичность, жесткость и прочность кости. При сравнительной оценке эффективности ультразвуковой и рентгеновской денситометрии данные различных авторов отличаются. Но оба метода позволяют достаточно точно оценить костную массу и риск переломов [30,37,53].

С 1994 года по рекомендации экспертов ВОЗ выявление остеопороза проводится по результатам рентгеновской двухэнергетической остеоденситометрии, которая является «золотым стандартом» диагностики минеральной костной плотности [4,16,29,37,47].

Исследование биохимических и молекулярно-генетических маркеров костного метаболизма

Для уточнения причины и направленности процессов ремоделирования кости при остеопорозе используются дополнительные методы диагностики: определение уровней кальция и фосфора крови, их экскреция с мочой, исследование показателей кальцийрегулирующих гормонов — ПТГ, кальцитриола, метаболитов витамина Д. Доказано, что биохимические маркеры позволяют на ранних этапах диагностировать признаки потери костной массы [26,48].

Выделяют две группы биохимических маркеров: маркеры костеобразования (концентрация остеокальцина в сыворотке или плазме крови, активность изофермента щелочной фосфатазы крови) и маркеры резорбции (тарtrate-резистентная кислая фосфатаза крови, продукты гидролитической деградации коллагена 1-го типа — коллагеновые поперечные соединения — β -CrossLaps крови или пиридинолин и диксипиридинолин в моче, С-и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа, определяемые в сыворотке или плазме крови, а также экскреция гидроксипролина с мочой). Наиболее информативными маркерами костного формирования счита-

ются остеокальцин и костную щелочную фосфатазу, а резорбции — β -CrossLaps [26,49].

Остеокальцин (ОС) синтезируется остеобластами и является наиболее распространенным неколлагеновым белком костного матрикса, специфичен для костной ткани и дентина. ОС рассматривается как один из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости «костного оборота». Функция остеокальцина до конца не изучена. Благодаря своей химической структуре он может вступать во взаимодействие с гидроксипатитом [20,26,56].

В онтогенезе остеокальцин появляется одновременно с началом минерализации кости. Остеокальцин включается во внеклеточный матрикс костной ткани. Показано, что остеокальцин появляется в крови в результате секреции из клеток кости, а не из-за распада костного матрикса. Уровень остеокальцина в сыворотке хорошо коррелирует с процессом образования кости, что доказано с помощью гистоморфометрии и изучения кинетики обмена кальция. Концентрация остеокальцина увеличивается с возрастом, незначительно повышаясь в возрасте 5-6 лет, и достигает максимума у девочек к 11-12 годам, мальчиков-к 13-14 годам, что соответствует максимальной скорости роста в этом возрасте. После завершения ростового скачка уровень остеокальцина снижается.

Содержание ОС у детей больше связано с показателями скорости роста, чем с биологическим возрастом [24,34].

Костная щелочная фосфатаза (КЩФ). Уровень костной щелочной фосфатазы повышается в 5-6 лет и достигает пика у девочек к 11 годам, у мальчиков-к 13-14 годам. Ее концентрация снижается в позднем пубертате. До 12 лет показатели КЩФ у девочек выше, чем у мальчиков, затем резко снижаются, что обусловлено нарастанием эстрогенов на фоне полового созревания и уменьшением активности костного формирования. Оценка динамики КЩФ имеет большое значение для характеристики минеральной плотности костной ткани. Установлена прямая корреляционная зависимость между активностью КЩФ и ионизированным кальцием крови, что согласуется с данными об участии КЩФ в минерализации костного матрикса [26].

Маркеры костной резорбции

В процессе резорбции остеокласты секретируют смесь кислых и нейтральных протеаз, которые последовательно переваривают волокна коллагена. При этом в кровоток попадают молекулярные фрагменты, содержащие пиридинолин. Продуцируемые остеокластами исходные фрагменты подвергаются дальнейшему расщеплению в печени и почках до низкомолекулярных соединений и выводятся с мочой. Таким образом, присутствующие в крови пептидные производные коллагена 1 типа могут иметь двоякое происхождение: 1) быть остаточными продуктами синтеза коллагена 1 типа (С-и М-концевые пропептиды) или 2) быть продуктами распада в результате действия остеокластов (перекрестносвязанные М-и С-телопептиды) [30,32].

Карбокси-терминальные (С-концевые телопептиды) человеческого коллагена I типа являются наиболее информативными маркерами костной резорбции. Поскольку коллаген составляет основу органического матрикса кости, то содержание телопептидов в сыворотке крови и моче наиболее точно характеризует процессы резорбции [43].

Концентрация телопептидов имеет тенденцию к росту с возрастом ребенка. Отмечается относительное повышение уровня С-концевых телопептидов в период полуростового скачка (5-6 лет) и значительный подъем в период пубертатного спурта. В периоде полового созревания отмечается два пика подъема этого биохимического маркера в сыворотке крови. Первый соответствует возрасту 11-12 лет и связан с наибольшим темпом роста скелета у девочек, второй-возрасту 13-14 лет и обусловлен максимальным увеличением

длины тела у мальчиков. Полученные данные отражают более высокие темпы ремоделирования, то есть такое состояние метаболизма, когда интенсивно протекают формирование и резорбция костной ткани [19,22,28,42].

Из молекулярно-генетических маркеров ОП у детей и подростков имеет значение исследование полиморфизма генов-кандидатов, связанных с недостаточным накоплением костной ткани, к которым относятся полиморфизм гена рецептора витамина Д, гена остеокальцина, гена коллагена 1-го типа, гена инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Это обусловлено с тем, что в детском и подростковом возрасте в развитии ОП большее значение имеют нарушенные процессы минерализации, чем разрушения кости [25].

Принципы медикаментозной коррекции остеопении и остеопороза

Подходы к лечению остеопении и остеопороза у детей, в отличие от взрослых недостаточно изучены и освещены [8, 13, 23, 28]. Это обусловлено отсутствием критериев диагностики, сложностями определения того «порога» изменений в костной ткани, начиная с которого ребёнок нуждается в лечении. Существенной проблемой является недостаточность исследований, основанных на принципах доказательной медицины, которые позволили бы применять в лечении детей обширный арсенал лекарственных средств. Их безопасность в педиатрии не доказана, несмотря на успешный опыт использования в отдельных случаях у детей с тяжёлой патологией [7, 8, 13,14].

Индивидуальные сочетания факторов риска, биохимических и генетических маркеров костного метаболизма определяют выбор медикаментозной коррекции ранних стадий ОП у детей.

В тех случаях, где одним из звеньев формирования ОП является хроническая гипокальциемия и/или нарушения метаболизма витамина Д (в том числе генетически обусловленные), в качестве препаратов первой линии могут рассматриваться препараты кальция и витамина Д (при необходимости активные метаболиты витамина Д: альфакальцидол, кальцитриол). Поскольку остеообласты содержат рецепторы к кальцитриолу — активному метаболиту витамина Д, терапия альфакальцидиолом представляется патогенетически оправданной [14].

В зависимости от причин ОП (нарушения процессов остеосинтеза или ускорения костной резорбции) возможна оптимизация терапии назначением препаратов, стимулирующих формирование костной ткани или тормозящих ее резорбцию. К лекарственным веществам, стимулирующим костеобразование, относятся гормон роста, анаболические стероиды. К замедляющим костную резорбцию-эстрогены, кальцитонины, бисфосфонаты. Эстрогены применяются в педиатрической практике при вторичных аменореях и синдроме Шерешевского-Тернера [8,55].

В настоящий момент в различных странах мира приняты существенно отличающиеся друг от друга нормы потребления кальция и витамина Д [6, 14, 32]. Противоречивым является вопрос о необходимости использования, дозировках и длительности приёма таких препаратов у всех пациентов по умолчанию [1,8].

Основной стратегией борьбы с остеопорозом во всех возрастных группах признана его профилактика [3,6]. Для правильного питания, необходимо употреблять продукты, содержащие кальций и витамин Д. Это разнообразные молочные продукты (аллергикам можно использовать соевое, козье или ореховое молоко), рыбу, зелень, капусту, брокколи, орехи. Витамин Д содержится в рыбе, рыбьем жире, желтке [16].

Физическая активность должна включать ходьбу, которая дает нагрузку на кости. Важно отметить, что плавание не способствует укреплению кости, поскольку несомое

состояние тела в воде не приводит к возникновению необходимого усилия на костные структуры [8,9].

Необходимо учитывать, что на усвоение кальция влияют [4,5,7,8]:

- генетические факторы;
- возраст (у младенцев всасывается 58% кальция, в пубертате 34%, у взрослых-25%);
- пол;
- стадия полового созревания;
- соответствие хронологического возраста паспортному;
- темпы линейного роста;
- двигательная активность;
- число перенесенных инфекционных болезней;
- наличие хронических болезней печени, кишечника, сахарного диабета;
- курение, употребление алкоголя;
- исходная обеспеченность кальция, витамином Д, цинком, медью, другими микроэлементами, белком, энергией.

Для улучшения всасывания кальция (препаратов кальция) целесообразно назначать его во время или сразу после приема пищи, запивая его большим количеством воды [37]. Не рекомендуется одновременно принимать большие дозы препарата, из-за медленного всасывания (например, лучше назначать по 500 мг кальция два раза в день, чем один раз по 1000 мг) [5]. Для лучшего усвоения кальция чаще всего назначают витамин Д, который на 30-50% повышает усвоение кальция из кишечника [5,11].

Уникальная роль кальция не снижает значения других минералов (фосфор, магний, цинк, медь, марганец и др.), белка для формирования, минерализации и роста кости [13,16]. Эффективность кальция повышается, если его принимать в сочетании с витаминами Е, А, К, В6, С [98].

Таким образом, остеопороз является важной проблемой современной медицины. Высокую заболеваемость им среди взрослых во многом определяют нарушения роста и развития костной ткани в детском возрасте. Исследование эпидемиологии, генетики и факторов риска остеопороза, оценка его клинической значимости у детей, стандартизация терминологии, унификация педиатрических протоколов обследования, лечения и профилактики, разработка отечественной референтной базы – приоритетные задачи, требующие решения в нашей стране.

Литература

1. Байко, С.В., Сукало, А.В. Профилактика и лечение остеопороза и остеопении у детей. // Научно практический журнал для фармацевтов и врачей «Рецепт»: спецвыпуск, 2009. 232 с.
2. Баранов, А.А., Баженова, Л.К. Детская ревматология / Руководство для врачей // Москва: Медицина. 2002. 335 с.
3. Беляева, Л.М. Педиатрические аспекты остеопении и остеопороза // ARS Medica, № 2 (3). 2008г. С. 43 – 50.
4. Бережной, А.П., Шилов, А.В., Белова, Н.А., Снетков, А.И. Комплексное лечение несовершенного костеобразования у детей / Ортопедия, травматология и протезирование. 1989. № 12. С. 45 – 48.
5. Васильева, Т.Г., Кочеткова, Е.А. Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста // Вестник ДВО РАН. 2006. № 2. С. 91 – 96.
6. Воробьева, А.С. Остеопения у подростков: фокус на элементный гомеостаз / А.С. Воробьева, И.Н. Захарова, Т.М. Творогова // РМЖ [Электронный ресурс]. 2009. № 1. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_6380.htm.
7. Голованова, Н.Ю. Возможности профилактики остеопороза у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Н.Ю. Голованова // Российский педиатрический журн. 2005. № 6. С. 20 – 22.
8. Голованова, Н.Ю. Терапевтические возможности при остеопорозе в детском возрасте / Н.Ю. Голованова // РМЖ [Электронный ресурс]. 2007. № 15. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_4865.htm.
9. Демин, В.Ф. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии: X Рос. нац. конгр. «Человек и

- лекарство». М., 2004. С. 75 – 92.
10. Жерносек, В.Ф. Дефицит кальция, остеопороз и их коррекция у детей и подростков / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинская панорама. 2007. № 14. С. 53 – 58.
11. Зоткин, Е.Г., Мазуров, В.И. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоретических переломов // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 7. С. 476 – 478.
12. Коровина, Н.А. Остеопороз у детей: учебное пособие / Н.А. Коровина, Т.М. Творогова, Л.П. Гаврюшова, И.Н. Захарова, Н.В. Тупкина // Москва, 2002.
13. Коровина, Н.А., Захарова, И.Н. Профилактика рахита у детей / Лечащий врач. 2003. № 1. С. 56 – 58.
14. Котова, С.М., Карлова, Н.А., Максимова, И.М., Жорина, О.М. Формирование скелета у детей и подростков в норме и патологии / СПб., 2002. 49 с.
15. Кравец, Е.Б., Завадовская, В.Д., Ночевная, Л.Б. Остеопенический синдром при диффузно-токсическом зобе // Бюллетень сибирской медицины. № 4. 2008. С. 90 – 92с.
16. Критерии безопасности применения препаратов кальция для профилактики остеопении у подростков / Н.А. Коровина [и др.] // Педиатрия. 2006. № 5. С. 81 – 86.
17. Крысь-Пугач, А.П. Остеопенический синдром и остеопороз у детей и подростков / А.П. Крысь-Пугач, Т.А. Кинчая-Полищук // Ортопедия, травматология и протезирование. 2000. № 2. С. 35-38.
18. Макаревич, Н.Л. Системные заболевания соединительной ткани у детей и подростков (обзор литературы) / Н.Л. Макаревич, А.В. Сукало // Медицинская панорама. 2004. № 4. С. 39 – 44.
19. Максикова, Т.М. Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у подростков / Т.М. Максикова, А.М. Меньшиков, Л.В. Меньшикова // Сибирский мед. журн. 2007. № 7. С. 93 – 95.
20. Максикова, Т.М. Проспективное изучение формирования пиковой костной массы в популяции г. Иркутска // Т.М. Максикова, Л.В. Меньшикова // Сибирский мед. журн. 2008. № 5. С. 56 – 59.
21. Малевич, Э.Е., Абельская, И.С., Черненко, А.Н. Генерализованный остеопороз как симптом некоторых системных заболеваний организма // Материалы конференции «Новости лучевой диагностики». 2001: 49 – 51.
22. Моисеева, Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики / Т.Ю. Моисеева, Л.А. Щеплягина // РМЖ [Электронный ресурс]. 2003. № 27. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_877.htm.
23. Моисеева, Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики / Т.Ю. Моисеева, Л.А. Щеплягина // РМЖ [Электронный ресурс]. 2003. № 27. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_877.htm.
24. Морозов, А.К., Родионова, С.С. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза / Остеопороз и остеопения. 2005. №1. С. 41 – 45.
25. Поворознюк, В.В., Лук'янова, О.М., Віленський, А.Б. Регуляція кальційфосфорного гомеостазу, формування ксткової тканини у дітей в нормі та при дії радіаційного чинника / Огляд літератури // ПАГ. 2000. № 1. С. 42 – 48.
26. Почкайло, А.С. Остеопенический синдром и аллергические заболевания у детей и подростков / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек // Мед. панорама. 2007. Том 4. № 14. С. 18-22.
27. Почкайло, А.С. Факторы риска нарушений формирования костной ткани у детей с хронической аллергической патологией / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек // Медицина. 2009. № 3. С. 45-48.
28. Почкайло, А.С., Руденко, Е.В., Жерносек, В.Ф., Руденко, Э.В. Проблема остеопении и остеопороза у детей // Медицина. 2007. № 4. С. 41-45.
29. Остеокальцин у практически здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л.А. Щеплягина [и др.] // Российский педиатрический журн. 2005. № 1. С. 48.
30. Риггз, Б.Л. Остеопороз / Б.Л. Риггз, Л. Дж. III Мелтон / Пер с англ // М. Спб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект». 2000. 560 с.
31. Руденко, Е.В. Региональные особенности накопления костной массы у детей Беларуси: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.39 / Е.В. Руденко // Белорусская мед. акад. последипломного образования. Минск. 2009. 23 с.
32. Руденко, Э.В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика: практическое руководство для врачей / Э.В. Руденко // Минск: Бел. Наука. 2001. 153 с.
33. Тыртынова, Д.А., Эрман, М.В., Тыртынова, Л.В., Ивашкина, Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы. 1. // Вестник Санкт-Петербургского университета Сер. 11. 2009. Вып. 2.
34. Фролова, Т.В. Остеопороз у детей и подростков: современный взгляд на проблему (часть 1) / Т.В. Фролова, О.В. Охалкина, А.В. Берус // «Здоровье ребенка». 2006. № 2 (2). С. 70 – 74.
35. Хан, Т. Остеопения // «Consilium medicum». Т. 5. № 9. 2003.
36. Холодова, Е.А., Короленко, Г.Г. Место статинов в лечении диабетической нефропатии // «Медицинская панорама». 2008. № 5.
37. Храмцова, С.Н. Оценка уровня кальция и фосфора в прогнозировании остеопении у детей и подростков / С.Н. Храмцова // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2007. № 2. С. 47 – 50.
38. Чеботарева, Т.В., Сукало, А.В. Остеопороз // «Репродуктивное здоровье». 2010. № 2. 232 с.
39. Чумакова, О.В., Картамышева, Н.Н., Кузнецова, Г.В., Селиванова, Е.А. Некоторые аспекты регуляции фосфорно-кальциевого обмена: роль почек. (Обзор литературы) // Медицинский научный и учебно-методический журнал. № 11 [декабрь 2002 года]. С. 157 – 173.
40. Щепелькевич, А.П. Проблема остеопороза при заболеваниях эндокринной системы // Медицинские новости: научно-практический информационно-аналитический журнал для врачей и руководителей здравоохранения / Учредители: УП ЮПОКОМ, Республиканская научная медицинская библиотека, Редакция журнала «Здравоохранение». 2008. № 7. С. 55 – 60.
41. Шишкин, А.Н., Мануленко, В.В. Диабетическая остеопатия // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. 2008. Вып. 3.
42. Щеплягина, Л.А. Остеопения у детей: пособие для врачей / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, Т.В. Коваленко и соавт. // Москва, 2005. 40 с.
43. Щеплягина, Л.А. Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностики и профилактики. Проблемы подросткового возраста. / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, И.В. Круглова и соавт. Под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. // М., 2003. С. 290 – 324.
44. A 1-year prospective study on the relationship between physical activity, markers of bone metabolism, and acquisition in peripubertal girls / M. Lehtonen-Veromaa [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 10. P. 3726 – 3732.
45. Arden, N.K., Major, P., Poole, J.R., Keen, R.W., Vaja, S., Swaminathan, R., Cooper, C., Sector, T.D. Size at birth, adult intestinal calcium absorption and 1,25(OH)2 vitamin D // Quart. J. Med. 2002. Vol. 95. № 1. P. 15 – 21.
46. Bachrach, L.K. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence // Trends Endocrinol. Metab. 2001, Janu. Vol. 12. № 1. P. 22 – 28.
47. Bianchi, M.L. Osteoporosis in children and adolescents / M.L. Bianchi // Bone. 2007. Vol. 41. P. 486 – 495.
48. Binkley, T.L. Methods for measurement of pediatric bone / T.L. Binkley, R. Berry, B.L. Specker // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008. Vol. 9. P. 95 – 106.
49. Binkovitz, L.A. Pediatric DXA: clinical applications / L.A. Binkovitz, P. Sparke, M.J. Henwood // Pediatr. Radiol. 2007. Vol. 37. P. 625 – 635.
50. Bone densitometry in children: a critical appraisal / R.R. van Rijn [et al.] // Eur. Radiol. 2003. Vol. 13. P. 700 – 710.
51. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters / D. Yilmaz [et al.] // J. Bone Miner. Metab. 2005. Vol. 23. № 6. P. 476 – 482.
52. Branca, F., Vatuena, S. Calcium, physical activity and bone mass – building bones for a stronger future // Public Health Nutr. 2001. Vol. 4. № 12. P. 117 – 123.
53. Calcium requirements of infants, children and adolescents / Committee on Nutrition // Pediatrics. 1999. Vol. 104. № 5. P. 1152-1157.
54. Cassidy, J.T. Osteopenia and osteoporosis in children // Clinical and Experimental Rheumatology. 1999. № 17. P. 245 – 250.
55. Cashman, K.D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health / K.D. Cashman // British J. Nutr. 2002. Vol. 87, Suppl. 2. P. S169-S177.
56. Leonard, M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease / M.B. Leonard // Pediatrics. 2007. Vol. 119, Suppl. 2. P. S166-S174.
57. Loud, K.J. Adolescent bone health / K.J. Loud, C.M. Gordon // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006. Vol. 160. P. 1026 – 1032.
58. Marcelli, C. Osteoporosis in children and adolescents / C. Marcelli // Presse Med. 2007. Vol. 36. № 7-8. P. 1078 – 1083.

59. *Official Positions and Pediatric Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry 2007* [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm>.

60. *Osteoporosis in childhood and adolescence* / L.M.A. Campos [et

al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2003. Vol. 79. № 6. P. 481 – 488.

61. *Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic* / S.A. Bowden [et al.] // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. № 6. P. e1585 – e1590.

Поступила 18.10.2011 г.