

Снижение минеральной плотности у детей с муковисцидозом: динамика показателей за 15 лет

Жекайте Е. К.^{1,2}, Максимычева Т. Ю.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Большая Серпуховская, 62, г. Москва, 115093, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация

Резюме

Актуальность проблемы остеопороза у детей с муковисцидозом (МВ) обусловлена высоким риском снижения минеральной плотности кости (МПК) у данной категории пациентов. По данным Регистра больных муковисцидозом в РФ за 2021 год данное осложнение встречается у 6,4% пациентов (1,8% детей и 19,2% взрослых). Такие факторы, как хроническое воспаление, синдромы мальабсорбции и мальдигестии, прием гормональных, противовоспалительных препаратов, метаболические нарушения, негативно влияют на процессы регуляции костного метаболизма, что приводит к снижению МПК, остеопорозу и переломам при данной нозологии. Изучение динамики частоты снижения МПК у детей с МВ при современных диагностических и терапевтических подходах позволит оценить эффективность мер, применяемых для выявления остеопороза и предложить новые алгоритмы профилактики и лечения.

Цель: оценить частоту снижения МПК у пациентов с муковисцидозом детского возраста в динамике за период наблюдения 2006–2021 год

Материалы и методы: В 2006 г. на базе РДКБ г. Москвы проведено обследование 128 пациентов с муковисцидозом – 60 мальчиков и 68 девочек в возрасте 5–18 лет. В 2020–2021 году на базе ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО» было обследовано 40 детей с муковисцидозом (28 девочек, 12 мальчиков в возрасте $13,6 \pm 2,4$ года) и 35 здоровых детей (24 девочки, 11 мальчиков

в возрасте $14,2 \pm 2,2$ года). Состояние костной ткани пациентов оценивали путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и содержанием минералов в кости (ВМС). У всех пациентов с МВ оценивалось потребление кальция с пищей и функция внешнего дыхания.

Результаты. В 2006 году снижение МПК < -2 Z-score было обнаружено у 35 (27%), остеопения (Z-score МПК < -1) – у 33 (26%) пациентов с МВ. В 2021 году снижение МПК < -2 Z-score было выявлено у одного ребенка (2,5%) с МВ, остеопения – у 10 (25%) детей. У всех здоровых детей показатели МПК были в пределах нормы. Средняя МПК у пациентов с МВ в 2021 г. была ниже $-0,26 \pm 1,3$ г/см² по сравнению с показателями здоровых $0,74 \pm 0,7$ г/см² ($p=0,000$). Показатели ВМС у пациентов с МВ также были ниже $-39,6 \pm 13,0$ г против $50,4 \pm 14,8$ г ($p=0,000$) у здоровых. Потребление кальция с пищей в 2021 году составило $1830,5 \pm 782,2$ мг/сут, что в 3 раза выше, чем у пациентов в 2006 году – 543 ± 44 мг/сут ($p=0,000$). Функция легких у пациентов в 2021 году была выше, ОФВ1 $83,1 \pm 17,8$, по сравнению с $67,9 \pm 23,1$ у пациентов в 2006 году ($p<0,05$).

Заключение: современные методы диагностики и терапии позволили значительно сократить частоту снижения МПК у детей с муковисцидозом. Однако, эти показатели все еще не достигают значений здоровых детей.

Для переписки:

Жекайте Елена

Кястутисовна

e-mail:

elena_zhekayte@mail.ru

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, остеопороз, остеопения, денситометрия, минеральная плотность, потребление кальция

EDN: XQNMMC



Decrease in bone mineral density in children with cystic fibrosis: dynamics over 15 years

E. K. Zhekaite^{1,2}, T. Yu. Maksimychева^{1,2}

¹ Reasearch Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, 62, Bolshaya Serpukhovskaya, 115093, Moscow, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moskvorechie, 1, Moscow, 115522, Russian Federation

Summary

Corresponding author:

Elena K. Zhekaite

e-mail:

elena_zhekayte@mail.ru

Relevance. The actuality of the problem of osteoporosis in children with cystic fibrosis (CF) is due to the high risk of a decrease in bone mineral density (BMD) in this category of patients. According to the Register of Patients with cystic fibrosis in the Russian Federation for 2021, this complication occurs in 6.4% of patients (1.8% of children and 19.2% of adults). Factors such as chronic inflammation, malabsorption and maldigestion syndromes, hormonal, anti-inflammatory drugs, metabolic disorders negatively affect the processes of regulation of bone metabolism, which leads to a decrease in BMD, osteoporosis and fractures in this nosology. Studying the dynamics of the frequency of decrease in BMD in children with CF with new diagnostic and therapeutic approaches will allow us to evaluate the effectiveness of measures used to detect osteoporosis and propose new algorithms for prevention and treatment.

Objective: to assess the dynamics over the follow-up period 2006–2021 of the frequency of decrease in BMD in children with CF.

Materials and methods: In 2006, 128 patients with cystic fibrosis – 60 boys and 68 girls aged 5–18 years – were examined on the basis of the FSAEI HE N. I. Pirogov RNRMU MOH. In 2020–2021, 40 children with cystic fibrosis (28 girls, 12 boys aged 13.6±2.4 years) and 35 healthy children (24 girls, 11 boys aged 14.2±2.2 years)

were examined on the basis of the RCIC. The condition of the patients' bone tissue was assessed by conducting dual-energy X-ray absorptiometry (DHA) in the lumbar spine (L2-L4) and bone mineral content (BMC). Dietary calcium intake and respiratory function were evaluated in all patients with CF.

Results. In 2006, a decrease in BMD <-2 Z-score was found in 35 (27%), osteopenia (Z-score BMD <-1) – in 33 (26%) patients with CF. In 2021, a decrease in BMD <-2 Z-score was detected in one child (2.5%) with CF, osteopenia – in 10 (25%) children. In all healthy children, BMD indicators were within the normal range. The average BMD in patients with CF in 2021 was lower – 0.26±1.3 g/cm² compared to healthy 0.74±0.7g/cm² (p=0.000). BMC values in patients with CF were also lower – 39.6±13.0g versus 50.4±14.8g (p=0.000) in healthy patients. Dietary calcium intake in 2021 was 1830.5±782.2 mg/day, which is 3 times higher than in patients in 2006–543±44 mg/day (p=0.000). Lung function in patients in 2021 was higher, FEV1 83.1%±17.8, compared with 67.9%±23.1 in patients in 2006 (p<0.05).

Conclusion: new methods of diagnosis and therapy have significantly reduced the frequency of decrease in BMD in children with cystic fibrosis. However, these indicators still do not reach the values of healthy children.

Keywords: children, cystic fibrosis, osteoporosis, osteopenia, densitometry, mineral density, calcium intake

Введение

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и полиорганными проявлениями. Для муковисцидоза характерно наличие осложнений, частота и тяжесть которых увеличивается с возрастом. Одним из частых и несвоевременно диагностируемых осложнений является остеопороз [1]. В связи с высокой распространенностью, остеопороз является одной из наиболее значимых проблем мирового масштаба в общей популяции наряду с инфекционными, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

По данным Регистра больных муковисцидозом в РФ за 2011 году остеопороз был диагностирован у 14,5% пациентов (4,6% детей и 33,1% взрослых) [3]. В 2021 год данное осложнение встречалось у 6,4% больных (1,8% детей и 19,2% взрослых) [4]. Несмотря на прогресс, который удалось достичь, пациенты с МВ, в том числе детского возраста, по-прежнему являются группой риска по развитию снижения минеральной плотности кости (МПК). Среди патогенетических звеньев муковисцидоза, приводящих к снижению МПК, необходимо выделить: хронический воспалительный процесс, хроническую инфекцию дыхательных путей, экзокринную недостаточность поджелудочной железы,

задержку полового созревания и гипогонадизм, патологию гепато-билиарной системы, а также прямое воздействие гена *CFTR* на костную ткань и другие факторы (Рис. 1) [5].

Последние литературные данные подтверждают, что ген *CFTR* играет важную роль в выработке остеопротегерина (ОПГ) и метаболита ЦОГ-2 простагландина E2 (ПГЕ2), двух ключевых регуляторов формирования и регенерации кости [5].

Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20–30 годам. Отсутствие достижения пика костной массы в молодом возрасте способствует низким показателям МПК у взрослых. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависит МПК, качество и прочность кости. Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т.д. Остеопороз развивается из-за нарушения баланса между резорбцией кости и остеосинтезом. Основной причиной дисбаланса процессов костного ремоделирования



Рисунок 1.

Патогенетические факторы, влияющие на ремоделирование МПК при муковисцидозе.

Примечание:

МЗСД – муковисцидозассоциированный сахарный диабет.

Таблица 1.

Рекомендуемые суточные дозы жирорастворимых витаминов при муковисцидозе [13].

Возраст	Витамин А (МЕ)	Витамин D (МЕ)	Витамин Е (МЕ)	Витамин К (МЕ)
С рождения до 12 месяцев	5000	400–800	80–150	0,3–0,5
С 12 месяцев до 10 лет	10000	400–800	200–400	0,3–0,5
С 10 до 18 лет	5000	400–800	40–50	0,3–0,5
Более 18 лет	5000–10000	400–800	100–200	0,3–0,5

Таблица 2.

Начальные дозы витамина D3 (МЕ/сут) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых, страдающих МВ [14, 15].

Возраст	Начальная доза	Увеличенная доза	Максимальная доза
С рождения до 12 месяцев	400–500	800–1000	2000
С 12 месяцев до 10 лет	800–1000	1600–3000	4000
С 10 до 18 лет	800–2000	1600–6000	10000
Более 18 лет	800–2000	1600–6000	10000

является дефицит кальция и/или витамина D. Вместе с тем дефицит кальция, даже кратковременный, приводит к повышению секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами и компенсаторной мобилизации кальция из костного депо в кровяное русло [6, 7].

По данным зарубежных и российских исследователей основными факторами риска снижения МПК у детей с МВ являются: тяжелое течение заболевания, степень дыхательной недостаточности II–III, наличие цирроза печени, высев *P. aeruginosa* из респираторного тракта, генетический диагноз F508del / F508del, ограничение физической активности, отсутствие физической нагрузки, а также дефицит потребления кальция с пищей и приём системных кортикостероидов [8–11]. Взаимосвязь тяжелого течения заболевания с развитием остеопороза обусловлена влиянием системного воспалительного ответа на функцию остеокластов. В настоящее время известно большое количество провоспалительных цитокинов: интерлейкины (IL)-1, -6, -11, -15, -17, фактор некроза опухоли -альфа (TN α), лиганд рецептора активатора ядерного фактора-В (RANKL), которые оказывают стимулирующий эффект на развитие остеокластов и их активность, приводя к костной резорбции.

У больных МВ в период обострения легочной инфекции отмечено повышение числа потенциальных предшественников остеокластов в периферической крови, которое снижалось после курса антибактериальной терапии [12].

До 2016 г. в РФ применялись профилактические дозы холекальциферола в соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPHAGAN) (табл. 1).

В 2016 г. в соответствии с Национальным консенсусом профилактические дозы холекальциферола были пересмотрены и значительно увеличены, проведена просветительская работа с родителями пациентов и детьми о роли витамина D в организме.

По результатам многоцентрового исследования концентрации 25(OH)D у детей с МВ в 2018 г. отмечено, что нормальное содержание витамина D зарегистрировано в половине образцов сыворотки крови, несмотря на высокие профилактические дозы, получаемые пациентами. Содержание витамина D в общей группе больных было близко к нижней границе нормы.

Цель исследования: оценить в динамике за период наблюдения 2006–2021 год частоту снижения МПК у пациентов с муковисцидозом детского возраста.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проведен сравнительный анализ МПК пациентов с МВ, которые наблюдались в Российском центре муковисцидоза в 2006 и 2021 гг.

В 2006 г. обследование 128 детей проводилось на базе РДКБ г. Москвы. Все дети находились на постоянной базисной терапии по поводу основного заболевания: ферментозаместительная терапия, муколитики, урсодезоксихолевая кислота, поливитамины в возрастных дозировках. Состояние костной ткани пациентов с МВ оценивалось путем проведения денситометрии в поясничном отделе позвоночника на уровне L2-L4. Диагноз остеопении/остеопороза устанавливался согласно критериям ВОЗ на основании показателя Z-score [16]. Степень дыхательной недостаточности (ДН) оценивалась клинически и по данным спирографии на аппарате Spiroanalyzer ST-95. Потребление кальция с едой оценивалось путем анкетирования родителей с указанием количественного и качественного рациона ребенка за неделю. Оценка обеспеченности кальцием питания детей велась с учетом значений содержания кальция в пищевых продуктах и сопоставлением с данными справочных таблиц и возрастных норм. Здоровые дети с целью контроля в 2006 г. не обследовались.

В 2021 году исследование среди 40 пациентов проводилось на базе ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО» г. Мытищи. Состояние костной ткани пациентов оценивали путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и содержанием минералов в кости (ВМС). У всех пациентов с МВ оценивалось потребление кальция с пищей и функция внешнего дыхания. Данные о поступлении витамина Са с пищей у пациентов с муковисцидозом были получены с помощью анализа 3-х дневного меню анкетно-опросным методом с использованием программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС № 2016 660762 от 21.09.16).

При проведении спирометрии у детей старше 6 лет определялись объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, л,%долж.) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л,%долж.) в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [17].

Критерии включения: установленный диагноз муковисцидоза, подписание добровольного информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол № 9 от 8 декабря 2017 г.).

В группу контроля в 2021 г. вошло 35 детей 6–17 лет, не имевших хронических заболеваний, проходивших диспансерное наблюдение в ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО». Всем детям была проведена рентгеновская денситометрия.

По данным Международного общества клинической денситометрии (ISCD), детский остеопороз в настоящее время определяется (1) сочетанием Z-score минеральной плотности костной ткани (МПКТ) $\leq 2SD$ (стандартных отклонений) и клинически значимых переломов в анамнезе, определяемых как наличие двух или более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет или трех и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет; или (2) один или несколько компрессионных переломов позвонков без высокоэнергетической травмы или локального поражения кости, независимо от Z-score МПКТ [18].

В данном исследовании выраженность мальабсорбции не учитывалась, пациенты получали адекватную дозу ферментов.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ SPSS Statistics 17.0 с определением: среднего, среднеквадратического отклонения. Сравнение количественных признаков проведено с использованием критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Анализ различий качественных признаков в двух независимых группах выполняли при помощи точного критерия Фишера с двусторонней вероятностью. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В 2006 г. проведено обследование 128 пациентов с муковисцидозом – 60 мальчиков и 68 девочек в возрасте 5–18 лет. Все пациенты, обследованные в 2006 г. имели смешанную форму муковисцидоза. Среднетяжелое течение отмечалось у 48 детей (37%), тяжёлое течение – у 80 детей (63%). Задержка полового развития отмечалась у 45 детей (68%) из 66 пациентов старше 13 лет. При оценке фактического питания дефицит потребления кальция с пищей среди 76 анкетированных отмечался у 63% (48 больных), при этом установлено, что эти дети получали $\leq 60\%$ от возрастной нормы, потребление кальция с пищей составило 543 ± 44 мг/сут. Среди осложнений МВ, ассоциированных со снижением МПК, муковисцидозассоциированный сахарный диабет (МЗСД) был выявлен у 4 больных, цирроз печени с формированием портальной гипертензии имел место у 9 детей.

I степень ДН отмечалась у 35% (45 детей), II степень ДН – у 34% (44 ребенка), III степень ДН – у 9% (13 детей). Все дети получали внутривенную антибактериальную терапию с разной кратностью в течение года. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) альтернирующим курсом (0,5 мг/кг через день) получали 29 детей в течение 1–14 лет. На постоянной терапии ГКС в средних

и высоких дозировках находилось 19 детей длительностью от 1 года.

В 2021 году было обследовано 40 детей с муковисцидозом 6–18 лет (28 девочек, 12 мальчиков в возрасте $13,6 \pm 2,4$ года) и 35 здоровых детей (24 девочки, 11 мальчиков в возрасте $14,2 \pm 2,2$ года). Дети не имели дыхательной недостаточности и не принимали системные ГКС. Тяжелое течение заболевания было у 12 (30%) детей, течение средней тяжести у 28 (70%) пациентов. Функция легких у пациентов в 2021 году была выше, $ОФВ_1$ $83,1 \pm 17,8$, по сравнению с $67,9 \pm 23,1$ у пациентов в 2006 году ($p < 0,05$).

Задержка полового развития диагностировано не было.

Клиническая характеристика обследуемых групп в 2006 и 2021 г представлена в таблице 1.

В результате исследования 2006 года снижение МПК < -2 Z-score было обнаружено у 35 (27%) детей, остеопения (Z-score МПК < -1) – у 33 (26%) пациентов с МВ.

Потребление кальция с пищей составило 543 ± 44 мг/сут.

Результаты исследования были опубликованы в медицинском журнале в 2006 г. [18].

В 2021 году снижение МПК < -2 Z-score было выявлено у одного ребенка (2,5%) с МВ, остеопения – у 10 (25%) детей (Рис. 2).

* Примечание:
среди 66 пациентов
старше 13 лет.

Показатель	2006 г.	2021 г.
Смешанная форма n,%	128 (100%)	36 (90%)
Легочная форма n,%	0	4 (10%)
Тяжелое течение n,%	80 (63%)	12 (30%)
Течение средней тяжести n,%	48 (37%)	28 (70%)
$ОФВ_{1, M \pm m}$	$67,9 \pm 23,1$	$83,1 \pm 17,8$
Высев <i>P.aeruginosa</i> n,%	52 (40,6%)	12 (30%)
Высев <i>Achromobacter spp.</i> n,%	6 (4,7%)	0
Высев <i>B.cereacia</i> n,%	5 (3,9%)	0
Внутривенная антибактериальная терапия 1–4 раза в год n,%	128 (100%)	9 (22,5%)
ДН I–III ст. n,%	102 (79,7%)	0
Терапия системными кортикостероидами n,%	48 (37,5%)	0
Муковисцидозассоциированный сахарный диабет n,%	4 (3,1%)	0
Цирроз печени	9 (7%)	3 (7,5%)
Задержка полового развития	45 (68%*)	0
Всего	128 (100%)	40 (100%)

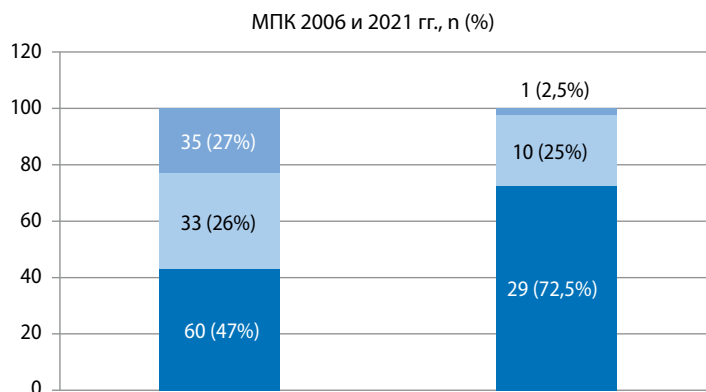


Рис. 2

МПК детей с муковисцидозом в 2006 и 2021 г.

У всех здоровых детей показатели МПК были в пределах нормы. Средняя МПК у пациентов с МВ в 2021 г. была ниже $-0,26 \pm 1,3$ г/см² по сравнению с показателями здоровых детей $0,74 \pm 0,7$ г/см² ($p=0,000$). Показатели ВМС у пациентов с МВ также был ниже –

$39,6 \pm 13,0$ г против $50,4 \pm 14,8$ г ($p=0,000$) у здоровых.

Потребление кальция с пищей в 2021 году составило $1830,5 \pm 782,2$ мг/сут, что было выше в 3 раза показателей 2006 г.

Обсуждение

Совершенствование диагностики и терапии муковисцидоза позволило достичь успехов в профилактике развития ранних осложнений муковисцидоза, (мекониевый илеус, синдром псевдо-Барттера, витамин К-дефицитные кровотечения). Однако, осложнения, характерные для пациентов старшего возраста с увеличением доли взрослых в популяции МВ по-прежнему влияют на качество жизни и являются жизнеугрожающими.

Сравнение клинических показателей здоровья детей за период 2006–2021 г. выявило значительное отличие тяжести течения заболевания, потребности в внутривенной антибактериальной терапии и терапии системными ГКС, микробном пейзаже верхних дыхательных путей пациентов. Данные изменения характерны для общеевропейской популяции МВ и отражены в ежегодных докладах Европейского регистра пациентов с муковисцидозом [19].

Пациенты в исследовании 2021 г. демонстрировали лучшие показатели функции легких, что обусловлено применением ингаляционных и внутривенных антибактериальных препаратов на современном этапе. По

опубликованным в журнале Lancet данным, показатели функции легких (ОФВ₁, % от долж.) в 2018г увеличились в среднем на $\approx 5\%$ у пациентов с МВ 6–11 лет, на $\approx 10\%$ у пациентов 12–21 лет и $\approx 15\%$ у пациентов старше 26 лет по сравнению с данными 2006 г. [20].

В соответствии с поставленной целью исследования было изучено, как менялась МПК детей и подростков, страдающих МВ, с 2006 по 2021 год в связи с новыми методами диагностики и терапии, пересмотром профилактических доз витамина D, введением клинических рекомендаций по муковисцидозу 2021г, включающих диагностику снижения МПК. Анализируя показатели минеральной плотности кости у детей с муковисцидозом в 2006 и 2021 г. было определено снижение доли детей с МПК < -2 Z-score в 10 раз и увеличение детей с нормальными показателями МПК в 1,5 раза. Также было установлено, что в отличие от здоровых детей, которые в 100% демонстрировали показатели МПК в пределах нормы, среди пациентов с МВ снижение МПК в 2021 г. наблюдалось у четверти пациентов.

Низкие по сравнению с показателями контрольной группы цифры МПК определяются

в различных исследованиях. В исследовании Gupta S. и др. МПК (SD) у детей с муковисцидозом была значительно ниже как в допубертатном периоде (0,7 (0,1) г/см² против 0,9 (0,1) г/см² у детей без МВ; ($p < 0,001$), так и в перипостпубертатном периоде (0,9 (0,1) г/см² против 1,1 (0,1) г/см²; ($p < 0,001$) по сравнению со здоровым контролем [21]. Аналогичные результаты были получены при обследовании 100 детей с муковисцидозом в Польше в 2015 г [22]. Во всех проведенных исследованиях уровень витамина D у пациентов с МВ был ниже показателей детей в общей популяции.

Трехкратное повышение уровня Са поступающего с пищей, в 2021 г по сравнению с показателями 2006 г., вероятно обусловлено

широким спектром дополнительного питания, которое входит в рацион многих пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости контроля МПК у детей, страдающих МВ, применения профилактических доз витамина D согласно Национального консенсуса по муковисцидозу (2019) и клиническим рекомендациям 2021 г., назначения лечебных доз витамина D при снижении уровня кальцидиола ниже 30 нг/мл. Состояние минеральной плотности кости в будущем определяет риск развития переломов и при ее снижении ограничивает проведение трансплантации легких для данной категории больных [23].

Заключение

Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза привел к значительным изменениям продолжительности жизни при этом заболевании. С ее увеличением приобрели значимость такие осложнения муковисцидоза, как остеопороз, заболевания печени, муковисцидозассоциированный сахарный диабет, патология репродуктивной системы, характерные для пациентов старшего возраста.

Профилактика остеопороза у пациентов с муковисцидозом в первую очередь заключается в усовершенствовании терапии основного заболевания и воздействия на патогенетические звенья остеопороза при МВ: снижение частоты бронхолегочных обострений, оптимизация нутритивного статуса, своевременной диагностики МЗСД и др.

Одновременно, необходимо воздействие на более специфические факторы, влияющие на костный метаболизм. Применение более высоких профилактических доз витамина D в соответствии с рекомендациями Национального консенсуса по муковисцидозу (2019), клиническими рекомендациями 2021, активная просветительская работа среди пациентов и их родителей, при регулярном контроле уровня 25(ОН)D в сыворотке крови позволили в 1,5 раза увеличить процент детей с нормальной МПК среди пациентов с МВ. Тем не менее, доля пациентов с остеопенией составляет 25%, что превышает показатели здоровых детей. Необходимо продолжить усовершенствование диагностических и терапевтических подходов у пациентов группы риска по развитию снижения МПК.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках НИР «Закономерности и механизмы снижения минеральной плотности кости у здоровых детей и при различных моделях воспаления (микробно-воспалительной, аллергической, метаболической и аутоиммунной). Совершенствование профилактики и терапии в реальной клинической практике», номер госрегистрации 121122200169–1

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е. К. Жекайте – поиск и анализ литературы, подготовка разделов рукописи актуальность, результаты, обсуждение и выводы, структурирование материала, окончательная проверка рукописи.

Т. Ю. Максимычева – поиск и анализ литературы, подготовка разделов рукописи актуальность, результаты, обсуждение и выводы, структурирование материала, окончательная проверка рукописи.

Жекайте Елена Кястутисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Максимычева Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела наследственных и метаболических болезней

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medical Sciences, senior researcher.

Tatiana Yu Maksimychева, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Hereditary and Metabolic Diseases

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Литература | References

1. Kashirskaya, N. Yu.; Kapranova, N.I.; Kondrat'eva, E.I. [Cystic fibrosis;] Rev.2. Moscow. Publishing House "MEDPRAKTIKA-M", 2021, 680 P. (In Russ.)
Каширская, Н.Ю.; Капранова, Н.И.; Кондратьева, Е.И. Муковисцидоз; Издание 2-е; переработанное и дополненное; ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 680 с.
2. Belaya Z.E., Belova K. Yu., Biryukova E. V., et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo12930.
Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бирюкова Е. В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. doi: 10.14341/osteo12930.
3. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. year 2011]. *PULMONOLOGIYA*. 2014;(App):2–40. (In Russ.)
Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. *Пульмонология*. 2014; (Прил.):2–40.
4. [Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation. 2020 year]. Edd. E. I. Kondratieva, S. A. Krasovsky, M. A. Starinova, A. Yu. Voronkova, E. L. Amelina, N. Yu. Kashirskaya, S. N. Avdeeva, S. I. Kutseva. Moscow. Publishing House "Medpraktika-M", 2022:68. (In Russ.)
Регистр Пациентов с Муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 Год. Под Редакцией Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, С. Н. Авдеева, С. И. Куцева: ИД «Медпрактика-М», 2022:68.
5. Jacquot J., Delion M., Gangloff S., Braux J., Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1401–1412. doi: 10.1007/s00198–015–3343–3.
6. Bishop N., Arundel P., Clark E., Dimitri P., Farr J., Jones G., Makitie O., Munns C. F., Shaw N.; International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014 Apr-Jun;17(2):275–80. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004.
7. Gordon C.M., Leonard M. B., Zemel B. S.; International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014 Apr-Jun;17(2):219–24. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.007.
8. Chedevergne F., Sermet-Gaudelus I. Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Nov;25(6):660–665. doi: 10.1097/MCP.0000000000000624.
9. Asherova I. K. [Reducing the severity of the course of the disease, increasing the survival and quality of life of patients with cystic fibrosis based on the improvement of interdisciplinary specialized care. Diss. Doc med Science]. Moscow. 2013. 48 P. (In Russ.)
Ашерова И. К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф. д.м.н. Москва 2013, 48 с.
10. Wolfenden L.L., Judd S. E., Shah R., Sanyal R., Ziegler T. R., Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):374–81. doi: 10.1111/j.1365–2265.2008.03216.x.
11. Braun C., Bacchetta J., Braillon P., Chapurlat R., Draï J., Reix P. Children and adolescents with cystic fibrosis display moderate bone microarchitecture abnormalities: data from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2017 Nov;28(11):3179–3188. doi: 10.1007/s00198–017–4179–9.

12. Shead E.F., Haworth C. S., Barker H., Bilton D., Compston J.E. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010 Mar;9(2):93–8. doi: 10.1016/j.jcf.2009.11.007.
13. Robinson K.A., Saldanha I. J., McKoy N. A. Management of infants with cystic fibrosis: a Summary of the Evidence for the Cystic Fibrosis Foundation Working Group on Care of Infants with Cystic Fibrosis. *J. Pediatr.* 2009 Dec;155(6 Suppl): S94–S105. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.002.
14. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. (koord.) [national consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow. Borges. 2016. 205 P. (In Russ.)
Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. (koord.) Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Москва: Боррес, 2016. 205 с.
15. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K. A., Marshall B. C., Borowitz D.; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1082–93. doi: 10.1210/jc.2011–3050.
16. World Health Organization. Guidelines for Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva, 2003.
17. Chuchalin A.G., Aysanov Z. R., Chikina S. Yu., Chernyak A. V., Kalmanova E. N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *PULMONOLOGIYA.* 2014;(6):11–24. (In Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2014–0–6–11–24.
Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. doi: 10.18093/0869–0189–2014–0–6–11–24.
18. Ma J., Siminoski K., Alos N., Halton J., Ho J., Lentle B., Matzinger M., Shenouda N., Atkinson S., Barr R., Cabral D. A., Couch R., Cummings E. A., Fernandez C. V., Grant R. M., Rodd C., Sbrocchi A. M., Scharke M., Rauch F., Ward L. M.; 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 Mar;100(3):1018–27. doi: 10.1210/jc.2014–3096.
19. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) Annual Report. (Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/At-a-Glance%20report%202021_ECFSPR_09Jun2023.pdf)
20. Bell S.C., Mall M. A., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J.C, Burgel P.R. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020 Jan;8(1):65–124. doi: 10.1016/S2213–2600(19)30337–6.
21. Gupta S., Mukherjee A., Khadgawat R., Kabra M., Lodha R., Kabra S. K. Bone Mineral Density of Indian Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Indian Pediatr.* 2017;54(7):545–549. doi: 10.1007/s13312–017–1065–7.
22. Sands D., Mielus M., Umlawska W., Lipowicz A., Oralewska B., Walkowiak J. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv Med Sci.* 2015;60(2):315–20. doi: 10.1016/j.advms.2015.05.002.
23. Krasovskij S. A. Osteoporosis in adults with cystic fibrosis. Diss. Cand. Med. Science]. Moscow. 2012. 124 P. (In Russ.)
Красовский С. А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом. Автореф.к.м.н. Москва – 2012. – С. 124.