BY-NC-SA

doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-29-39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние экзогенных и генетических факторов на снижение минеральной плотности кости у детей с муковисцидозом

Жекайте Е. К.[1,2], Кондратьева Е. И.[1,2], Воронкова А. Ю.[1,2], Тренделева Т. А.[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области«Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, д. 24А стр.1, г. Мытищи, 141009, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

Резюме

Остеопороз является частым осложнением муковисцидоза. Актуальность изучения остеопороза связана с увеличением продолжительности жизни пациентов и возрастанием доли взрослых в общей популяции больных.

Целью исследования является изучение экзогенных и генетических факторов снижения минеральной плотности кости у пациентов с муковисцидозом и здоровых детей.

Методы. Обследовано 100 детей с муковисцидозом и 61 здоровый ребенок старше 6 лет. Всем детям проведена рентгеновская денситометрия на аппарате DEXXUM (Южная Корея). Потребление витамина D, поступление кальция с пищей и физическая нагрузка оценивались с помощью анкетирования. Оценка уровня витамина D проводилась методом иммуноферментного анализа по содержанию в крови его промежуточного метаболита – кальцидиола 25(OH)D. Определение биохимических показателей проводилось в лаборатории CMD иммуноферментным методом. Анализ полиморфизмов генов *VDR, COL1A1, CALCR* проводили методом рестрикционного анализа (ПДРФ).

Результаты. Установлено, что пациенты с МВ (38%), чаще имеют низкую МПК по сравнению со здоровыми детьми (18%). Низкие показатели нутритивного статуса негативно влияли на МПК. Установлено влияние генов *CALCR* и *COL1A1* и потребление кальция с пищей на МПК здоровых детей. Особенности течения муковисцидоза нивелируют влияние генетических факторов, которое было выявлено у здоровых детей. Влияние поступления кальция с пищей было значимым для здоровых детей и не имело влияния на МПК у пациентов с МВ, т.к. пациенты придерживаются диеты, обогащенной кальцием.

Заключение. При муковисцидозе ведущими факторами риска снижения минеральной плотности кости являются: наличие мекониевого илеуса в анамнезе, хроническое инфицирование синегнойной палочкой, низкие показатели нутритивного статуса и сниженная функция легких (ОФВ1, % от должного). Для здоровых детей значимым является влияние генов *CALCR* и *COL1A1* и потребление кальция с пищей.

Ключевые слова: муковисцидоз, остеопороз, минеральная плотность кости, биохимические маркеры, генетические маркеры, денситометрия, остеорезорбция

Для цитирования: Жекайте Е. К., Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Тренделева Т. А. Влияние экзогенных и генетических факторов на снижение минеральной плотности кости у детей с муковисцидозом. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):29–39. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-29-39

Информация об авторах / Information about authors

✉ **Жекайте Елена Кястутисовна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза; врач-педиатр отделения муковисцидоза; e-mail: elena_zhekayte@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующий кафедрой генетики болезней дыхательной системы

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела муковисцидоза; врач-педиатр отделения муковисцидоза

Тренделева Татьяна Алексеевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела и отдела детских инфекционных заболеваний

✉ **Elena K. Zhekaite**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis; e-mail: elena_zhekayte@mail.ru; *ORCiD 0000–0001–5013–3360, Scopus Author ID: 57216849405, Researcher ID: K-2207–2018*

Elena I. Kondratyeva, MD, Professor, Deputy Director, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases; *ORCiD: 0000–0001–6395–0407*, *Scopus Author ID: 35196167800, Researcher ID: AWV-9783–2021*

Anna Yu. Voronkova, PhD, Leading researcher at the Department of Cystic Fibrosis; pediatrician at the Department of Cystic Fibrosis; *ORCiD: 0000–0002–8183–7990, Scopus Author ID: 57189352251, Researcher ID: M-7191–2014*

Trendeleva Tatyana Alexeevna, PhD in Biology, leading researcher of the scientific and organizational department and the department of pediatric infectious diseases; ORCiD: 0000–0001–6052–7961

Заявление о конфликте интересов

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».

Conflict of Interest Statement

The work was carried out within the framework of the research "Patterns and mechanisms of reducing bone mineral density in healthy children and in various models of inflammation (microbial-inflammatory, allergic, metabolic and autoimmune). Improving prevention and therapy in real clinical practice".

ORIGINAL ARTICLES

The effect of exogenous and genetic factors on a decrease in bone mineral density in children with cystic fibrosis

E. K. Zhekaite[1, 2], E. I. Kondratyeva[1, 2], A. Yu. Voronkova[1, 2], T. A. Trendeleva[1]

[1] Reasearch Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (24 A, bldg. 1, Comintern str., Mytishchi, 141009, Russia)

[2] Scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academican N. P. Bochkov, (1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russia)

Summary

Osteoporosis is a complication of cystic fibrosis, the relevance of studying which is associated with an increase in the life expectancy of patients and an increase in the proportion of adults in the general patient population.

The aim of the research is to study exogenous and genetic factors of bone mineral density reduction in patients with cystic fibrosis and healthy children.

Methods. 100 children with cystic fibrosis and 61 healthy children over 6 years old were examined. All children underwent X-ray densitometry with the DEXXUM device (South Korea). Vitamin D intake, dietary calcium intake and physical activity were assessed using a questionnaire. Vitamin D levels were assessed by enzyme immunoassay based on the blood content of its intermediate metabolite 25(OH)D. The determination of biochemical parameters was carried out in the CMD laboratory using the enzyme immunoassay method. Polymorphisms of the *VDR*, *COL1A1*, and *CALCR* genes were analyzed by restriction analysis (PDRF).

Results. It was found that patients with CF (38%) are more likely to have low BMD compared with healthy children (18%). Low indicators of nutritional status had a negative impact on the BMD. The processes of osteoresorption prevail over the processes of osteogenesis in CF. The features of the course of the disease neutralize the influence of genetic factors that have been identified in healthy children. The effect of dietary calcium intake was significant for healthy children and had no effect on BMD in patients with CF, since patients adhere to a calcium-enriched diet. The effect of the *CALCR* and *COL1A1* genes and dietary calcium intake on the BMD of healthy children has been established.

Conclusion. In cystic fibrosis, the leading risk factors for decreased bone mineral density are: a history of meconium ileus, chronic infection with Pseudomonas aeruginosa, low nutritional status, and decreased pulmonary function (FEV1,% predicted). For healthy children, the influence of the *CALCR* and *COL1A1* genes and dietary calcium intake are significant.

Keywords: cystic fibrosis, osteoporosis, bone mineral density, biochemical markers, genetic markers, osteoresorption

For citation: Zhekaite E. K., Kondratyeva E. I., Voronkova A. Yu., Trendeleva T. A. The effect of exogenous and genetic factors on a decrease in bone mineral density in children with cystic fibrosis. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery.* 2024; 2(2):29–39. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-29-39

Актуальность

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и полиорганными проявлениями [2]. Пациенты с муковисцидозом относятся к группе риска по развитию остеопороза. По данным Регистра больных муковисцидозом в РФ в 2021 остеопороз был диагностирован у 6,4% больных (1,8% детей и 19,2% взрослых) [3].

Этиология снижения минеральной плотности кости (МПК) при муковисцидозе является многофакторной, наблюдается дисбаланс между повышенной резорбцией кости и снижением костеобразования [4], в том числе у детей предпубертатного возраста [5]. Среди основных факторов, способствующих развитию остеопороза, выделяют: дисфункцию CFTR – снижение активности CFTR в остеобластах приводит к усиленной резорбции кости, вызванной воспалением [6]; экзокринную недостаточность поджелудочной железы; дефицит витамина D, витамина K и кальция; низкий нутритивный статус; респираторные инфекции и системное воспаление с повышением уровня системных воспалительных цитокинов; использование глюкокортикоидов; задержку полового созревания и гипогонадизм; сахарный диабет; гиподинамию, приводящую к потере мышечной массы, и трансплантацию органов с сопутствующей иммуносупрессивной терапией и почечной остеодистрофией [7]. У больных МВ в период обострения легочной инфекции отмечено повышение числа потенциальных предшественников остеокластов в периферической крови, которое снижалось после курса антибактериальной терапии [8].

Клиническим последствием снижения МПК, связанным с муковисцидозом, являются возможные переломы, включая переломы ребер и позвонков, которые ограничивают возможности кинезитерапии и снижают физическую активность. Отдаленные последствия включают кифоз и деформации грудной стенки, которые могут негативно влиять на функцию легких. Следовательно, возникает риск порочного круга постепенного ухудшения функции легких и снижения МПК [9]. Высокие дозы кортикостероидов и другие методы иммуносупрессии, необходимые после

трансплантации легких также приводят к прогрессированию остеопороза [10].

Процесс ремоделирования костной ткани в значительной степени детерминирован генетически в связи с полиморфизмом генов *CALCR* (c.1340C>T), *COL1A1* (c. 104–441G>T), *VDR* (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A, c. 1025–49G>T), при этом он имеет сложную и многоуровневую нейрогуморальную регуляцию, которая осуществляется различными механизмами, в том числе кальций-регулирующими (паратиреоидный гормон, кальцитонин, активный метаболит витамина D3 – кальцитриол), эндогенными (пол, возраст), экзогенными факторами (уровнем физической активности, количеством потребления витамина D и кальция с пищей, приемом лекарственных препаратов). Нарушение продукции или взаимодействия указанных факторов приводит к развитию патологических процессов в костной ткани, среди которых наиболее распространенным является остеопороз.

Недостаточная эффективность профилактики снижения минеральной плотности кости при муковисцидозе обусловлена, в том числе, отсутствием единого комплексного подхода к определению факторов риска снижения минеральной плотности кости в детском возрасте, который бы позволил эффективно проводить профилактику снижения МПК и остеопороза. Это диктует необходимость совершенствования методов профилактики и лечения.

Цель исследования: изучение экзогенных и генетических факторов снижения минеральной плотности кости у пациентов с муковисцидозом и здоровых детей.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 пациентов с муковисцидозом, среди них – 40 (40%) мальчиков и 60 (60%) девочек (средний возраст пациентов составил 11,6 ± 3,4 лет, медиана возраста – 11,0 лет (Q25–9,0 и Q75–15,0)), наблюдавшихся в Центре наследственных болезней органов дыхания на базе отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО». *Критерии включения:* установленный диагноз муковисцидоза, возраст от 6 до 18 лет, подписание добровольного информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол № 9 от 8 декабря 2017 г.).

Контрольную группу детей возрасте от 6 до 18 лет составил 61 ребенок. Среди обследованных здоровых детей (n=61) было 37 (60,7%) мальчиков и 24 (39,3%) девочек, средний возраст пациентов составил 12,1 ± 3,4, медиана возраста – 11 лет. Для всех детей проанализировано потребление витамина D, кальция с пищей, физическая нагрузка, биохимические и генетические маркеры; пациентам с муковисцидозом определялась функция внешнего дыхания. Данные о поступлении витамина D, Ca с пищей, физической нагрузки были получены с помощью анализа 3-х дневного меню анкетно-опросным методом. Нутритивный статус больных МВ оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса(кг)/рост(м)^2) [11]. Определение концентрации кальцидиола 25(OH)D проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы *EuroimmunAG* (Германия). Интерпретация результатов определения уровня 25(OH) D осуществлялась в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011) и рекомендаций Европейского консенсуса: тяжёлый дефицит – уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл; дефицит – от 10 до 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточный, требующий коррекции дозы витамина D [12].

Определение биохимических показателей (кальций ионизированный, кальций общий, остеокальцин, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, С-концевые телопептиды коллагена I типа, паратгормон, креатинин, кальцитонин) и концентрации витамина D проводилось методом иммуноферментного анализа в лаборатории CMD.

Изучение полиморфизма генов биотрансформации проводилось методом ПЦР и последующего ПДРФ анализа с использованием праймеров, выбранных для исследования. Гены и полиморфизмы для исследования:

1. *CALCR* (c.1340 C>T);
2. *COL1A1* (c. 104–441G>T);
3. *VDR* (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A, c. 1025–49G>T) в лаборатории Генотехнология.

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 [13].

Состояние костной ткани детям старше 6 лет оценивали путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и содержанием минералов в кости BMD (г/см^2) и BMC (г) на аппарате DEXXUM (Южная Корея). По данным Международного общества клинической денситометрии (ISCD), детский остеопороз в настоящее время определяется (1) сочетанием Z-score минеральной плотности костной ткани (МПКТ) ≤ 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 [14]. В данном исследовании выделение группы риска у детей определялось снижением МПК Z-score<-1 – группа риска нарушения процессов минерализации и линейного роста согласно методическим рекомендациям [15].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *SPSS Statistics 26* (*IBM*). Для описания количественных данных использовали параметрическую (среднее значение и стандартное отклонение) и непараметрическую статистику (медиану, 1 и 3 квартиль). Для описания качественных данных использовали частотные таблицы и таблицы сопряженности с указанием числа и долей (%). Для проверки различий по количественным признакам применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для проверки различий по качественным признакам применялся критерий независимости χ^2 Пирсона и z-тест равенства долей. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Таблица 1.
BMD (г/см²) и BMC (г) у детей с МВ и здоровых детей разных возрастных групп с учетом гендерных различий, M±m Me (Q1; Q3)
Примечание:
применялся критерий Манна-Уитни.
Table 1.
BMD (g/cm²) and BMC (g) in children with CF and healthy children of different age groups, gender differences, M±me (Q1; Q3)
Note:
the Mann-Whitney criterion was applied.

Показатель		Девочки		Мальчики		p-значение		
		6–11 лет (1)	12–18 лет (2)	6–11 лет (3)	12–18 лет (4)			
МВ	BMD, г/см²	0,718±0,12 0,697 0,631;0,791	0,951±0,147 0,944 0,841;1,020	0,692±0,115 0,657 0,607;0,788	0,874±0,198 0,899 0,720;1,069	p_{1-3}<0,001 p_{2-4}<0,001	BMD, g/sm²	CF
	BMC, г	27,15±8,1 25,9 21,38;30,34	48,06±14,05 48,73 38,48;57,15	23,1±5,97 22,07 18,89;25,7	39,38±14,17 37,46 24,7;51,34	p_{1-3}<0,001 p_{2-4}<0,001	BMC, g	
Здоровые	BMD, г/см²	0,75±0,12 0,77 0,66;0,83	1,05±0,18 1,02 0,91;1,20	0,69±0,11 0,69 0,59;0,80	1,01±0,18 1,04 0,89;1,15	p_{1-3}=0,130 p_{2-4}=0,692	BMD, g/sm²	Healthy
	BMC, г	27,15±8,10 25,90 21,07;31,24	48,06±14,05 48,73 37,93;57,71	25,10±6,35 25,86 19,54;28,62	50,23±14,14 51,79 40,24;62,51	p_{1-3}=0,589 p_{2-4}=0,723	BMC, g	
		6–11 years (1)	12–18 years (2)	6–11 years (3)	12–18 years (4)	p- value	indicator	
		Girls		Boys				

Результаты

100 пациентов с МВ Московского региона – 40 мальчиков и 60 девочек были распределены возрасту на группы: 49 (49%) детей составили 1 группу (от 6–11 лет), 58 (58%) детей вошли во 2-ю группу (12–18 лет). Диагноз МВ у всех детей верифицирован на ранних сроках – 1,81±3,89 лет. Показатель минеральной плотности BMC (г) составил – 31,79 ± 12,1, BMD (г/см²) – 0,816 ± 0,182, BMD (Z-score) – –0,51 ± 1,14. Дети, включенные в исследование, не имели достоверных отличий по возрасту и полу. Нормальная МПК (>–1 Z-score) в изучаемой выборке здоровых детей была установлена у 50 (82%) детей. Дети также были распределены возрасту на группы: 31 (50,8%) ребенок составил 1 группу (от 6–11 лет), 30 (49,2%) детей вошли во 2-ю группу (11–18 лет). Показатель минеральной плотности BMC (г) составил – 37,43 ± 16,06, BMD (г/см²) – 0,869 ± 0,217. При сравнительном анализе МПК у детей разного возраста и пола достоверных отличий получено не было

Доля детей с нормальной МПК среди пациентов с МВ составила 62% (n=62), среди здоровых 82% (n=50), p <0,05. Низкая МПК (<–1 Z-score) была установлена у 38% (n=38) детей с МВ, 18% (n=11) здоровых детей, p <0,05. МПК <2 Z-score определена у 9% (n=9) детей с МВ, 2% (n=1) здоровых детей, p <0,05.

У девочек с муковисцидозом в обеих возрастных группах показатели МПК (BMD и BMC) были достоверно выше, чем у мальчиков. В группе здоровых детей эти показатели не отличалась в зависимости от пола в двух возрастных группах (*табл. 1*).

МПК пациентов в зависимости от возраста

При сравнении МПК у здоровых детей и пациентов с МВ было получено отличие показателя BMC – у здоровых детей он выше, также, как и показатель BMD Z-score (*табл. 2*).

Показатели МПК у детей с муковисцидозом и здоровых детей имели большее отличие в возрастной группе 12–18 лет (*рис. 2*).

Рисунок 1.
МПК у детей с муковисцидозом и здоровых детей
Figure 1.
BMD in children with cystic fibrosis and healthy children

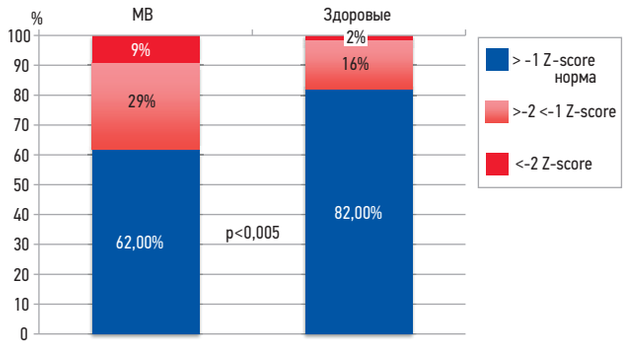


Таблица 2.
BMD (г/см²) и BMC (г) у детей с МВ и группы контроля, M±m Me (Q_1; Q_3)
Примечание:
применялся критерий Манна-Уитни
Table 2.
BMD (g/cm2) and BMC (g) in children with CF and control groups, M=me (Q1; Q3)
Note:
the Mann-Whitney criterion was applied

Показатель	Пациенты с МВ	Здоровые	p-значение
BMD (г/см²)	0,816±0,182 0,791 (0,656;0,949)	0,869±0,217 0,833 (0,697;0,1003)	p=0,148
BMC (г)	31,79±12,11 28,76 (21,85;41,43)	37,43±16,06 32,15 (24,86;51,72)	p=0,051
BMD, Z-score	-0,5±1,1 –0,6 (–1,3;0,2)	0,0±1,1 –0,2 (–0,6;0,6)	p=0,005
indicator	CF patients	Healthy	p- value

МПК пациентов с муковисцидозом в зависимости от нутритивного статуса

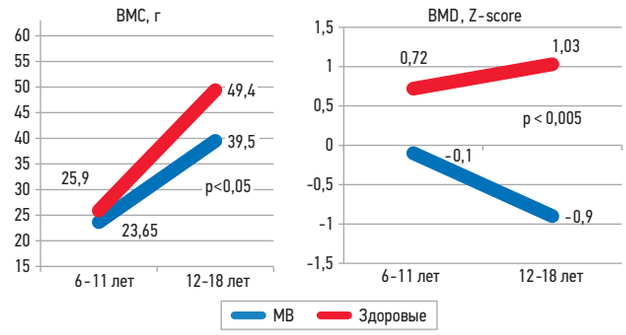
Пациенты с муковисцидозом с МПК ≤ –1 Z-score имели более низкие показатели нутритивного статуса (p<0,05) (*табл. 3*). При сравнении показателей пациентов МВ с группой контроля в группах с разной МПК достоверных отличий получено не было.

Таким образом, показатели нутритивного статуса являются наиболее значимыми маркерами сниженной МПК, как в группе здоровых детей, так и в группе пациентов с муковисцидозом.

МПК пациентов с муковисцидозом в зависимости от биохимических показателей

Исследуемые биохимические маркеры значимо отличались в общей группе детей с МВ и группе контроля. Маркер остеосинтеза остеокальцин и щелочная фосфатаза, а также маркеры остеорезорбции кальцитонин, кислая фосфатаза и С-концевые телопептиды у пациентов с муковисцидозом были достоверно ниже, по сравнению со здоровыми детьми. Уровень паратиреоидного гормона у пациентов с МВ был выше. При снижении концентрации кальция в крови (гипокальциемии) выделение ПТГ паращитовидными железами усиливается, а при повышении (гиперкальциемии) – наоборот, снижается. Данные механизмы направлены на поддержание стабильного уровня кальция в крови у детей с МВ. Также значимо ниже у пациентов с муковисцидозом был показатель креатинина (*табл. 4*).

Рисунок 2.
МПК (BMC, г) и BMD (Z-score) у детей с муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от возраста
Figure 2.
BMD (BMD, g) and BMD (Z-score) in children with cystic fibrosis and healthy children, depending on age



Биохимические маркеры (витамин D, кальцитонин, остеокальцин, С-концевые телопептиды, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза) снижались с возрастом, как у пациентов с муковисцидозом, так и у здоровых детей (p<0,05). Показатели паратиреоидного гормона и креатинина, наоборот, повышались в обеих группах.

При сравнении биохимических маркеров в группах пациентов с МВ с разной МПК достоверно отличался показатель кислой фосфатазы и щелочной фосфатазы – в группе с низкой МПК были достоверно ниже, т.е. ниже были процессы метаболизма костной ткани (*табл. 5*).

Таблица 3.
Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от МПК (Z-score), M±m Me (Q_1; Q_3)
Примечание:
применялся критерий Манна –Уитни.
Table 3.
Nutritional status of patients with cystic fibrosis and healthy children depending on BMD (Z-score), M=me (Q1; Q3)
Note:
The Mann–Whitney criterion was applied.

Показатель	МПК ≤–1 Z-score		МПК > –1 Z-score		p-значение	
	МВ (1)	Здоровые (2)	МВ (3)	Здоровые (4)		
ИМТ, кг/м²	16,16±2,37 15,45 (14,4;18,7)	15,44±2,21 15,0 (13,4;8,1)	16,94±3,06 16,25 (14,9;18,1)	17,89±3,69 17,35 (15,6;20,5)	p_{1-2}=0,226 p_{3-4}=0,090 p_{1-3}=0,329 p_{2-4}=0,035	BMI, kg/m²
ИМТ процентили	18,87±19,28 12,5 (2,0;30)	16,92±24,02 12,7 (0,9;15,2)	39,12±29,59 29,0 (15,0;63,2)	38,84±31,41 33,05 (10,6;66,3)	p_{1-2}=0,590 p_{3-4}=0,794 p_{1-3}<0,001 p_{2-4}=0,026	BMI, percentiles
ИМТ z-score	-1,37±1,2 –1,15 (–2,0;-0,5)	-1,54±-1,37 –1,14 (–2,35;-1,03)	-0,36±1,17 –0,5 (–1,0;0,4)	-0,55±1,37 –0,49 (–1,29;-0,18)	p_{1-2}=0,598 p_{3-4}=0,529 p_{1-3}<0,001 p_{2-4}=0,031	BMI, z-score
Рост, см	149,8±16,6 147,5 (137;163)	143,7±20,9 134 (126;167)	143,4±18,8 140,5 (129,0–159,0)	152,2±18,6 151,0 (136,0–168,0)	p_{1-2}=0,292 p_{3-4}=0,018 p_{1-3}=0,081 p_{2-4}=0,146	Hight, sm
Рост процентили	41,56±27,09 42,75 (20–63)	30,3±26,4 20,8 (7,2–48,7)	57,51±31,31 62,35 (35,35–88,1)	59,68±28,1 63,5 (40,6–82,8)	p_{1-2}=0,226 p_{3-4}= 0,854 p_{1-3}=0,010 p_{2-4}=0,007	Hight, percentiles
Рост z-score	1,72±11,74 –0,05 (–0,71–0,5)	-0,73±0,98 –0,81 (–1,46–0,9)	1,05±6,07 0,38 (–0,28–1,2)	-0,42±1,1 0,44 (–0,19–0,98)	p_{1-2}=0,108 p_{3-4}=0,822 p_{1-3}=0,046 p_{2-4}=0,004	Hight, z-score
	CF (1)	Healthy (2)	CF (3)	Healthy (4)	p- value	indicator
	BMD, ≤–1 Z-score		BMD, > –1 Z-score			

Таблица 4.
Биохимические маркеры M±m Me (Q_1; Q_3) пациентов с муковисцидозом и здоровых детей в общей группе
Примечание:
p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни.
* Для показателей остеокальцина и С-концевых телопептидов референсные значения отсутствуют.
Table 4.
Biochemical markers M=me (Q1; Q3) of patients with cystic fibrosis and healthy children in the general group
Note:
p is the significance level of the differences, the Mann-Whitney criterion was applied.
* There are no reference values for osteocalcin and C-terminal telopeptides.

Показатель	МВ	Здоровые	p-значение	
Витамин D, (N 30–70 нг/мл)	28,84±13,7 27,77 (19,93;37,86)	23,08±10,96 21,9 (14,5;27,6)	p=0,004	Vitamin D, (N 30–70 ng/ml)
Кальцитонин 0–79 пг/л	3,7±3,2 2,5 (1,5;4,9)	12±4,6 11,0 (11,0;11,0)	p<0,001	Calcitonin 0–79 pg/l
Остеокальцин* нг/мл	70,93±34,24 68 (43,5;94,0)	89,67±40,42 85,0 (67,0;113,0)	p=0,003	Osteocalcin* ng/ml
С-концевые телопептиды* нг/мл	1,43±0,77 1,3 (0,95;1,75)	1,61±0,66 1,64 (1,24;1,99)	p=0,016	C-terminal telopeptides* ng/ml
Паратиреоидный гормон (N 1,72–6,68 пмоль/л)	4,9±2,6 4,4 (3,1;6,3)	3,8±1,5 3,6 (2,5;4,8)	p=0,007	Parathyroid hormone (N 1.72–6.68 pmol/l)
Са общий (N 2,2–2,7 ммоль/л)	2,39±0,1 2,4 (2,32;2,46)	2,39±0,6 2,4 (2,36;2,43)	p=0,891	Total Ca (N 2.2–2.7 mmol/l)
Са 2+ (N 1,22–1,37 ммоль/л)	1,30±0,4 1,30 (1,28;1,33)	1,31±0,4 1,31 (1,29;1,35)	p=0,125	Ca 2+ (N 1.22–1.37 mmol/l)
Щелочная фосфатаза (N 97–361 Ед/л)	247±99 235 (182;296,0)	190±90 203 (128;242,0)	p<0,001	Alkaline phosphatase (N 97–361 U/l)
Кислая фосфатаза (N <6 Ед/л)	5,94±1,46 6,05 (4,8;7,0)	5,37±1,55 5,6 (4,3;6,4)	p=0,026	Acid phosphatase (N <6 Units/l)
Креатинин (N 27–62 мкмоль/л)	52,54±9,18 51 (47,2;56,05)	58,55±10,62 54,2 (50,2;65,1)	p<0,001	Creatinine (N 27–62 mmol/l)
	CF	Healthy	p- value	indicator

Таблица 5.
Биохимические маркеры M±m Me (Q_1; Q_3) пациентов с муковисцидозом в зависимости от МПК (Z-score)
Примечание:
применялся критерий Манна-Уитни.
* Для показателей остеокальцина и С-концевых телопептидов референсные значения отсутствуют.
Table 5.
Biochemical markers M±me (Q1; Q3) of patients with cystic fibrosis depending on BMD (Z-score)
Note:
The Mann-Whitney criterion was applied.
* There are no reference values for osteocalcin and C-terminal telopeptides.

Показатель	МПК <-1 Z-score (1)	МПК >–1 Z-score (2)	p-значение	
Витамин D, (N 30–70 нг/мл)	25,98±12,33 23,84 (15,16;32,8)	30,59±14,29 29,21 (20,67;40,12)	p=0,114	Vitamin D, (N 30–70 ng/ml)
Кальцитонин (N <8,4 пг/мл)	3,5±2,4 2,7 (1,5;4,8)	3,9±3,6 1,9 (1,5;5,0)	p=0,754	Calcitonin 0–79 pg/l
Остеокальцин*	63,13±34,07 59,5 (37;85)	75,71±33,72 73 (52–101)	p=0,05	Osteocalcin* ng/ml
С-концевые телопептиды*	1,41±0,94 1,25 (0,71;1,52)	1,44±0,65 1,38 (1,0;1,78)	p=0,240	C-terminal telopeptides* ng/ml
Паратиреоидный гормон (N 1,72–6,68 пмоль/л)	4,8±2,2 4,5 (3,1;6,3)	5,0±2,7 4,4 (2,9;6,4)	p=0,972	Parathyroid hormone (N 1.72–6.68 pmol/l)
Са общий (N 2,2–2,7 ммоль/л)	2,36±0,11 2,36 (2,30;2,43)	2,41±0,9 2,41 (2,34;2,47)	p=0,052	Total Ca (N 2.2–2.7 mmol/l)
Са 2+ (N 1,22–1,37 ммоль/л)	1,30±0,5 1,30 (1,27;1,34)	1,3±0,4 1,30 (1,29;1,32)	p=0,952	Ca 2+ (N 1.22–1.37 mmol/l)
Щелочная фосфатаза (N 115–369 Ед/л)	227±115 222 (148;282)	259±86 260 (193;316)	p=0,030	Alkaline phosphatase (N 97–361 U/l)
Кислая фосфатаза (N <6 Ед/л)	5,88±1,42 6,1 (4,8;7,0)	6,26±1,68 6,7 (5,5;7,2)	p=0,071	Acid phosphatase (N <6 Units/l)
Креатинин (N 27–62 мкмоль/л)	52,85±9,04 52,1 (46,9;57,0)	52,35±9,34 50,75 (47,6;55,4)	p=0,632	Creatinine (N 27–62 mmol/l)
	BMD, <–1 Z-score	BMD, >–1 Z-score	p- value	indicator

МПК у пациентов с муковисцидозом в зависимости от приёма суточной дозы холекальциферола, поступления кальция с пищей, физической активности

При оценке влияния поступления кальция с пищей и витамина D в группах с разной МПК (здоровые дети и пациенты с МВ) достоверных отличий получено не было. Однако, при сравнении данных показателей между пациентами с муковисцидозом и здоровыми детьми было получено кратное отличие в группе пациентов с МВ (*рис. 3*).

Физическая активность определялась как низкая при отсутствии ежедневных прогулок, умеренная – при ежедневных прогулках и занятиях физической культурой в школе, высокая – занятия спортом 3–4 раза в неделю. Влияния физической активности на показатель МПК в ходе исследования у пациентов с муковисцидозом и здоровых детей не установлено (p=0,128).

МПК у пациентов с муковисцидозом в зависимости генетических факторов

Распределение генотипов гена *VDR, COL1A1, CALCR* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

МПК у детей с муковисцидозом не зависела от генотипов по полиморфным вариантам гена *COL1A1, CALCR, VDR* (*табл. 6*), но получена зависимость показателей BMD и BMC в здоровой группе (*табл. 7*).

Влияние генетических факторов на биохимические маркеры остеопороза

Всем детям проведена оценка уровня биохимических маркеров (витамин D, кальцитонин, остеокальцин, С-концевые телопептиды коллагена I типа, паратгормон, кальций ионизированный, кальций общий, остеокальцин, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, креатинин) в зависимости от полиморфных вариантов FokI, TaqI, BsmI гена *VDR*, гена *COL1A1, CALCR* (*табл. 8*). Уровень кислой фосфатазы зависел от генотипов полиморфизма ApaI гена *VDR*. В зависимости от генотипов полиморфных вариантов FokI, BsmI, ApaI гена *VDR*, гена *COL1A1*, получены отличия

Рисунок 3.
МПК у пациентов с муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от приёма суточной дозы холекальциферола, поступления кальция с пищей
Figure 3.
BMD in patients with cystic fibrosis and healthy children, depending on the intake of the daily dose of cholecalciferol, calcium intake from food

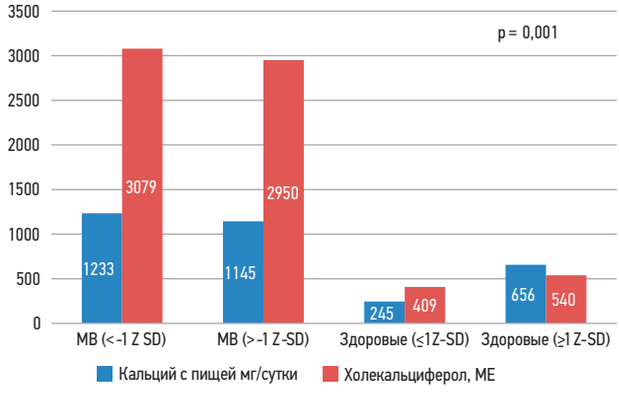


Таблица 6.
Исследование влияния полиморфизма генов *CALCR, COL1A1* и *VDR* на МПК у пациентов с муковисцидозом
Примечание:
применялся критерий независимости хи-квадрат Пирсона.
Table 6.
Investigation of the effect of polymorphisms of the *CALCR, COL1A1* and *VDR* genes on BMD in patients with cystic fibrosis
Note:
Pearson's chi-squared independence criterion was applied.

Показатель / indicator			МПК / BMD Z-score		Всего / Total	p-значение / value
			<= –1,0	>-1,0+		
CALCR	TT	n,%	24 (24%)	39 (39%)	63 (63%)	p=0,677
	TC		13 (13%)	19 (19%)	32 (32%)	
	CC		1 (1%)	4 (4%)	5 (5%)	
Всего / Total			38 (38%)	62 (62%)	100 (100%)	
COL1A1	GG	n,%	29 (29%)	37 (24%)	66 (66%)	p=0,201
	GT		9 (9%)	24 (24%)	33 (33%)	
	TT		0	1 (1%)	1 (1%)	
Всего / Total			38 (38%)	62 (62%)	100 (100%)	
VDR TaqI	TT	n,%	14 (14%)	20 (20%)	34 (34%)	p=0,391
	TC		14 (14%)	31 (31%)	45 (45%)	
	CC		10 (10%)	11 (11%)	21 (21%)	
Всего / Total			38 (38%)	62 (62%)	100 (100%)	
VDR FokI	TT	n,%	5 (5%)	11 (11%)	16 (16%)	p=0,583
	CT		17 (17%)	31 (31%)	48 (48%)	
	CC		16 (16%)	20 (20%)	36 (36%)	
Всего / Total			38 (38%)	62 (62%)	100 (100%)	
VDR BsmI	AA	n,%	6 (6%)	13 (13%)	19 (19%)	p=0,809
	AG		20 (20%)	30 (30%)	50 (50%)	
	GG		12 (12%)	19 (19%)	31 (31%)	
Всего / Total			38 (38%)	62 (62%)	100 (100%)	
VDR ApaI	TT	n,%	7 (7%)	19 (19%)	26 (26%)	p=0,400
	TG		23 (23%)	32 (32%)	55 (55%)	
	GG		8 (8%)	11 (11%)	19 (19%)	
Всего / Total			38 (18%)	62 (62%)	100 (100%)	

«Мягкие» мутации гена *CFTR* были установлены у 15 (15%) пациентов, «тяжелые» у 85 (85%). Мекониевый илеус в анамнезе 13 (13%) детей. Хроническое инфицирование *S. aureus* зарегистрировано у 78 (78%) больных, *P. aeruginosa* – 40 (40%), регулярная внутривенная терапия проводилась

Таблица 7.
BMD (г/см^2) и BMC (г) у детей с МВ и группы контроля, M±m Me (Q_1; Q_3) в зависимости от полиморфизма генов *CALCR, COL1A1*
Примечание:
применялись критерий Краскала-Уолиса, Манна-Уитни.
Table 7.
BMD (g/cm^2) and BMC (g) in children with CF and control groups, M =me (Q1; Q3) depending on the polymorphism of the genes *CALCR, COL1A1*
Note:
the Kruskal-Wallis, Mann-Whitney criteria were applied.

Показатель / indicator		BMC, г			
Ген		n,%	MB / CF	n,%	Здоровые / Healthy
CALCR	TT (1)	63	32,37±12,67 28,79 (21,83;44,01)	35	41,03±15,42 37,38 (28,4;53,89)
	TC (2)	32	30,54±10,37 29,37 (21,49;37,72)	23	31,63±14,04 26,46 (20,62;44,22)
	CC (3)	5	32,6±17,0 27,69 (22,41;32,43)	3	39,96±30,06 25,86 (19,54;74,47)
p-значение/p-value			p=0,907		p=0,035; p_{1-2}=0,010; p_{1-3}=0,650; p_{2-3}=0,493
Показатель / indicator		BMD, (г/см^2)			
Ген		n,%	MB / CF	n,%	Здоровые / Healthy
CALCR	TT (1)	63	0,825±0,190 0,798 (0,654;0,967)	35	0,931±0,208 0,885 (0,774;1,114)
	TC (2)	32	0,797±0,163 0,790 (0,649;0,934)	23	0,744±0,195 0,708 (0,631;0,944)
	CC (3)	5	0,819±0,214 0,758 (0,719;0,791)	3	0,880±0,289 0,799 (0,641;1,201)
p-значение/p-value			p=0,819		p=0,026; p_{1-2}=0,007; p_{1-3}=0,576; p_{2-3}=0,528
Показатель / indicator		BMD, Z-score			
Ген		n,%	MB / CF	n,%	Здоровые/ Healthy
CALCR	TT (1)	63	-0,6±1,0 –0,6 (–1,3;0,1)	35	0,3±1,0 0,2 (–0,4;1,0)
	TC (2)	32	-0,4±1,2 –0,8 (–1,4;0,5)	23	-0,6±1,1 –0,4 (–1,5;0,2)
	CC (3)	5	-0,2±1,9 0,4 (–0,7;1,3)	3	0,2±0,7 0,2 (–0,5;0,9)
p-значение/p-value			p=0,650		p=0,021; p_{1-2}=0,006; p_{1-3}=0,899; p_{2-3}=0,529
Показатель / indicator		BMD, Z-score			
Ген		n,%	MB / CF	n,%	Здоровые/ Healthy
COL1A1	TT (1)	63	1,6±0 1,6 (1,6;1,6)	1	-0,4±0 –0,4 (–0,4;-0,4)
	GT (2)	32	-0,3±1,1 –0,5 (–1,0;-0,2)	17	0,6±-1,1 0,6 (–0,4;1,8)
	GG (3)	66	-0,6±1,1 –0,8 (–1,5;-0,1)	43	-0,3±1,0 –0,2 (–0,9;0,4)
p-значение			p=0,097		p=0,045; p_{1-2}=0,336; p_{1-3}=0,775; p_{2-3}=0,015

для щелочной фосфатазы, остеокальцина, кальция общего, С-концевых телопептидов, кальцитонина в группе здоровых детей и кислой фосфатазы у пациентов с муковисцидозом (p<0,05).

Влияние осложнений, микробной флоры и функции легких на МПК у пациентов с муковисцидозом

24 (24%) пациентам. Полипозный риносинусит был диагностирован у 40 (40%), сахарный диабет – 4 (4%), цирроз печени – 9 (9%) детей. Сравнительный анализ МПК пациентов с МВ в зависимости от осложнений (полипозный риносинусит, цирроз печени, мекониевый илеус) и микробной флоры дыхательных путей выявил, что пациенты

Таблица 8.
Биохимические маркеры M±m, Me(Q1–Q3)) пациентов с муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от полиморфных вариантов FokI, BsmI ApaI гена *VDR*, гена *COL1A1*
Примечание:
применялся критерий Краскала-Уолиса.
Table 8.
Biochemical markers M±m, Me(Q1–Q3)) patients with cystic fibrosis and healthy children depending on polymorphic variants of FokI, BsmI ApaI, *VDR* gene, *COL1A1* gene
Note:
the Kruskal-Walis criterion was applied.

Показатель / Indicator		n	MB / CF		Здоровые / Healthy
			Щелочная фосфатаза / Alkaline phosphatase		
VDR FokI	TT (1)	16	246±76 233 (183;284)	14	202±90,0 232 (128;265)
	CT (2)	48	249±90 259 (185;308)	25	160±97 155 (72,0;200,0)
	CC (3)	36	245±119 232 (163;295)	22	215±73 214 (199;267)
p-значение / p-value			p=0,727		p=0,035; p_{1-2}=0,085; p_{1-3}=0,669; p_{2-3}=0,014
Показатель / Indicator			Остеокальцин / Osteocalcin		
VDR FokI	TT (1)	16	75,63±38,32 64,0 (47,5;117,0)	14	109,79±46,08 113 (85,0;143,0)
	CT (2)	48	73,65±31,46 73,0 (49,0;98,0)	25	75,68±36,5 74 (47,0;97,0)
	CC (3)	36	65,22±36,11 61,0 (37,0;77,0)	22	92,77±36,32 89,5 (70,0;113,0)
p-значение / p-value			p=0,309		p=0,027; p_{1-2}=0,008; p_{1-3}=0,177; p_{2-3}=0,147
Показатель / Indicator			Кальций общий / Total Ca		
VDR BsmI	GG (1)	31	2,38±0,11 2,38 (2,3;2,46)	16	2,42±0,05 2,41 (2,38;2,47)
	AG (2)	50	2,4±0,09 2,41 (2,33;2,48)	25	2,39±0,07 2,38 (2,36;2,41)
	AA (3)	19	2,39±0,09 2,4 (2,3;2,47)	2	2,32±0,04 2,32 (2,29;2,34)
p-значение / p-value			p=0,634		p=0,039; p_{1-2}=0,091; p_{1-3}=0,022; p_{2-3}=0,111
Показатель / Indicator			Кислая фосфатаза / Acid phosphatase		
VDR ApaI	TT (1)	26	6,48±1,41 6,65 (5,9;7,3)	11	4,44±1,77 3,9 (3,0;6,0)
	GT (2)	55	5,57±1,37 5,7 (4,4;6,6)	37	5,73±1,46 6,0 (5,1;6,7)
	GG (3)	19	6,28±1,52 6,5 (4,6;7,4)	13	5,14±1,36 5,2 (4,3;6,0)
p-значение / p-value			p=0,008; p_{1-2}=0,005; p_{1-3}=0,647; p_{2-3}=0,043		p=0,062
Показатель / Indicator			С-концевые телопептиды / C-terminal telopeptides		
VDR ApaI	TT (1)	26	1,4±0,58 1,4 (0,95;1,78)	11	1,25±0,62 1,14 (0,8;1,49)
	GT (2)	55	1,54±0,89 1,33 (1,06;1,87)	37	1,78±0,65 1,74 (1,41;2,03)
	GG (3)	19	1,17±0,57 1,16 (0,8;1,51)	13	1,47±0,62 1,5 (1,19;1,73)
p-значение / p-value			p=0,269		p=0,038; p_{1-2}=0,015; p_{1-3}=0,339; p_{2-3}=0,171
Показатель / Indicator			Кальцитонин / Calcitonin		
COL1A1	TT (1)	1	3,6±0 3,6 (3,6;3,6)	1	32,5±0 32,5 (32,5;32,5)
	GT (2)	33	3,6±2,5 2,9 (1,5;5,7)	17	10,9±0,7 11,0 (11,0;11,0)
	GG (3)	66	3,8±3,5 2,2 (1,5;4,8)	43	12,0±4,5 11,0 (11,0;11,0)
p-значение / p-value			p=0,795		p=0,034; p_{1-2}=0,016; p_{1-3}=0,039; p_{2-3}=0,159

с хронической синегнойной инфекцией и мекониевым илеусом чаще имеют низкую МПК, а пациенты с полипозом околоносовых пазух реже (*табл. 9*).

Генотип не влиял на МПК у детей с МВ (p=0,05). В общей группе пациентов с МВ таргетную терапию в течение 8–12 месяцев получали 88 (88%) детей, 19 (19%) пациентов – препарат ивакафтор/лумакафтор, 69 (69%) – препарат элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Несмотря на то, что низкую МПК имели 8 (66,6%) из 12 детей не получавших таргетную терапию, а из получавших таргетную терапию пациентов, низкая МПК была определена у 30 (34%) детей, достоверных отличий получено не было (p=0,068).

С целью исследования влияния МПК на функцию легких у пациентов с муковисцидозом, одновременно с забором крови, было проведено 100 спирометрий у детей от 6 до 18 лет. Функция легких оценивалась как нормальная, при показателях ФЖЕЛ и $ОФВ_1$> 80% от должного.

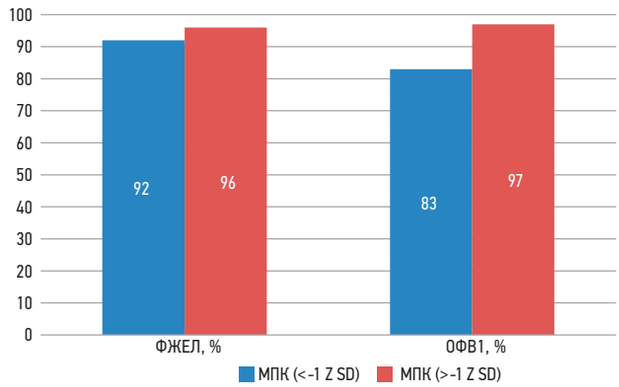
Ведущими факторами при муковисцидозе, влияющими на МПК, являются: наличие мекониевого илеуса в анамнезе, хроническое инфицирование синегнойной палочкой, показатели нутритивного статуса и функция легких ($ОФВ_1$, % от должного). Щелочная фосфатаза и остеокальцин, как биохимические маркеры ремоделирования костной ткани понижены при МВ. Влияния генетических маркеров по трем полиморфным вариантам FokI, TaqI, BsmI гена *VDR*, гена *COL1A1, CALCR* на МПК у пациентов с МВ не установлено. Показатель кислой фосфатазы, отличался у пациентов с муковисцидозом при разных генотипах полиморфизма ApaI гена *VDR*. МПК здоровых детей зависела от нутритивного статуса и достоверно отличалась при различных генотипах гена *CALCR* и гена *COL1A1* – показатели были выше при генотипе TT гена *CALCR* и генотипе GT гена *COL1A1*. Показатели щелочной фосфатазы, остеокальцина, кальция общего, С-концевых телопептидов и кальцитонина отличались у здоровых детей при различных генотипах полиморфных вариантов генов FokI, BsmI ApaI гена *VDR*, гена *COL1A1*.

Обсуждение

Исследования предыдущих лет демонстрируют, насколько прогресс в диагностике и терапии муковисцидоза улучшил показатели МПК пациентов детского возраста с МВ за последние 15 лет. В 2006 г. обследование 128 детей выявило наличие остеопороза у 52% пациентов [16]. В работе И. К. Ашеровой 2013 г. этот показатель составил 50% [17]. Низкая МПК у детей с муковисцидозом, по сравнению со здоровыми сверстниками, отражена во многих зарубежных исследованиях [5, 18, 19]. При анализе показателей минеральной плотности кости у детей с муковисцидозом в 2006 и 2021 гг. было определено снижение доли детей с МПК <–2 Z-score в 10 раз и увеличение детей с нормальными показателями МПК в 1,5 раза [20].

Несмотря на эру таргетной терапии, позволяющей значительно замедлить многие патологические процессы в организме пациентов с муковисцидозом, актуальность остеопороза не снижается у данной категории населения. В первую очередь, это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов и возрастанием доли взрослых в общей популяции больных. Возникает необходимость разработки новых диагностических и профилактических подходов у пациентов, являющихся группой риска по развитию остеопороза.

Рисунок 4.
Сравнительный анализ МПК Z-score и показателей функции внешнего дыхания
Figure 4.
Comparative analysis of the BMD Z-score and indicators of respiratory function



Настоящее исследование, с одной стороны, позволило подтвердить значимость факторов, влияющих на МПК, установленных в предыдущих исследованиях (нутритивный статус, хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*, функция легких) [16, 20]. С другой стороны, расширенный подход, включающий анализ биохимических и генетических факторов, определил более точные предикторы снижения МПК.

Изучение факторов риска развития остеопороза у пациентов с муковисцидозом установило, что доля детей с нормальными показателями (МПК Z-score <–1) среди пациентов с МВ значительно ниже, чем среди здоровых детей, 62% против 82%. Показатели МПК (BMD (г), BMC (г/см), BMD Z-score) у пациентов с муковисцидозом были также достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми. Ведущими факторами при муковисцидозе, влияющими на МПК, являются наличие мекониевого илеуса в анамнезе, хроническое инфицирование синегнойной палочкой, показатели нутритивного статуса и функция легких (ОФВ1, % от должного). Нутритивный фактор влиял на МПК как у пациентов с муковисцидозом, так и у здоровых детей – пациенты с низким нутритивным статусом (ИМТ, рост) чаще имели низкую МПК. Кроме того, у девочек с муковисцидозом в обеих возрастных группах эти показатели были достоверно выше, чем у мальчиков.

Биохимическими маркерами остеоремоделирования, которые определяют группу риска по остеопорозу среди пациентов с МВ, являются щелочная и кислая фосфатаза. Данные показатели были ниже в группе пациентов с низкой МПК, что свидетельствует о более медленных темпах остеоремоделирования.

Потребление кальция с пищей, также, как и саппле-ментация витамином D у пациентов с муковисцидозом были кратно выше по сравнению с группой контроля, но данные показатели не влияли на МПК, также, как и физическая активность. В группе здоровых детей количество потребляемого кальция с пищей имело значимое отличие в 2 группах с разной МПК.

В группе здоровых детей МПК достоверно отличалась при различных генотипах гена *CALCR* – показатели были выше при генотипе TT, дети с генотипом GT гена *COL1A1* имели более высокую МПК. У пациентов с муковисцидозом влияние генетических факторов не было установлено. В исследовании *Castellani C.* с соавт. также не было обнаружено значимой корреляции между полиморфизмами генов *VDR*, *CALCR* или *COL1A1* и сниженными значениями МПК [21].

Показатели щелочной фосфатазы, остеокальцина, кальция общего, С-концевых телопептидов и кальцитонина отличались у здоровых детей, в зависимости от полиморфных вариантов генов FokI, BsmI ApaI гена *VDR*, гена *COL1A1*. Показатель кислой фосфатазы отличался у пациентов с муковисцидозом при разных генотипах ApaI гена *VDR*.

Таким образом, полученные в результате исследования данные, помогут оптимизировать существующие алгоритмы диагностики и профилактики снижения МПК у пациентов с муковисцидозом и здоровых детей.

Таблица 9.
МПК пациентов с МВ в зависимости от осложнений и хронической синегнойной инфекции
Примечание:
применялся критерий независимости χ^2 Пирсона.
Table 9.
BMD of patients with CF depending on complications and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection
Note:
Pearson's chi-squared independence criterion was applied.

Показатель		BMD		Всего	p-значение		
		≤–1 Z-score	> –1 Z-score (норма)				
Мекониальный илеус, %	нет	20 (23%)	67 (77%)	87 (100%)	p=0,011	No	Meconium ileus, %
	да	8 (62%)	5 (38%)	13 (100%)		Yes	
P. aeruginosa (хр. инфицирование), %	нет	18 (30%)	42 (70%)	60 (100%)	p=0,001	No	P. aeruginosa (chronic), %
	да	20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)		Yes	
Внутривенная терапия, %	нет	27 (36%)	49 (64%)	76 (100%)	p=0,364	No	Intravenous therapy, %
	да	11 (46%)	13 (54%)	24 (100%)		Yes	
Полипоз околоносовых пазух, %	нет	21 (51%)	20 (49%)	41 (100%)	p=0,023	No	Polyposis of the paranasal sinuses, %
	да	17 (29%)	42 (71%)	59 (100%)		Yes	
Цирроз печени, %	нет	33 (36%)	58 (64%)	91 (100%)	p=0,255	No	Cirrhosis, %
	да	5 (56%)	4 (44%)	9 (100%)		Yes	
		≤–1 Z-score	> –1 Z-score (norm)	Total	p- value		Indicator
		BMD					

Заключение

При анализе факторов риска развития снижения минеральной плотности кости (МПК) и остеопороза для пациентов с муковисцидозом и здоровых детей было установлено, что во всех группах обследуемых детей низкие показатели нутритивного статуса негативно влияли на МПК. По результатам анализа биохимических маркеров процессы остеорезорбции преобладают над процессами остеогенеза при муковисцидозе. Особенности течения заболевания нивелируют влияние генетических факторов, которое было выявлено у здоровых детей. Влияние поступления кальция с пищей было значимым для здоровых детей и не имело влияния на МПК у пациентов с МВ, т.к. пациенты придерживаются диеты, обогащенной кальцием.

Литература | References

4. Belaya Z., Rozhinskaya L., Dedov I. et al. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023 Mar;34(3):429–447. doi: 10.1007/s00198–022–06667–6.
5. [Clinical guidelines for cystic fibrosis (cystic fibrosis)]. ID:372. 2021. (In Russ.) Avalable at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 Accessed 12.12.2024.

   Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу) 2021 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
6. Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A. Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N. Yu., Kondratyeva E.I., Nazarenko L.P. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. SPb.: Charitable Foundation "Ostrova". 2023. 81 P. (in Russ.)

   Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. Под редакцией Красовского С.А., Стариновой М.А., Воронковой А.Ю., Амелиной Е.Л., Каширской Н.Ю., Кондратьевой Е.И., Назаренко Л.П. – СПб.: Благотворительный фонд «Острова». – 2023. – С. 81.
7. Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Kotova Yu.V., Erokhina M.I., Malinovskaya M.G. Decline in bone mineral density in children. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(1): 111–123. (In Russ.) doi: 10.20953/1817–7646–2023–1–111–123.

   Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Котова Ю.В., Ерохина М.И., Малиновская М.Г. Снижение минеральной плотности кости у детей. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(1): 111–123. doi: 10.20953/1817–7646–2023–1–111–123
8. Ambroszkiewicz J., Sands D., Gajewska J., Chelchowska M., Laskowska-Klita T. Bone turnover markers, osteoprotegerin and RANKL cytokines in children with cystic fibrosis. *Advances in Medical Sciences* 2013;58(2):338–43. doi: 10.2478/ams-2013–0011.
9. 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.
10. Jacquot J., Delion M., Gangloff S., Braux J., Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1401–1412. doi: 10.1007/s00198–015–3343–3.
11. 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.
12. Hayes M., Yaster M., Haythornthwaite J.A., Riekert K., Nelson K., White E., et al. Pain is a common problem affecting clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2011;140(6):1598–603.
13. Kovvuru K., Kanduri S.R., Vaitla P., Marathi R., Gosi S., Garcia Anton D.F., et al. Risk factors and management of osteoporosis post-transplant. *Medicina* 2020;56(6):302. doi:10.3390/medicina56060302.
14. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros. (Available at: http://www.who.int/childgrowth/software/en/ Accessed: 23.06.2024.)
15. Union of Pediatricians of Russia. [The national program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction"]. Moscow. Pediatrician. 2018, 96 P.

    Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз Педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ: 2018, с. 96.
16. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry.; ATS/ERS Task Force. *Eur. Respir. J.* 2005;26; 319–337.
17. Ma J., Siminoski K., Alos N. et al. 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;100:1018–1027. doi: 10.1210/jc.2014–3096.
18. Skripnikova I.A., Shcheplyagina L.A., Novikov V.E., Kosmatova O.V., Zabirova A.S. The possibilities of bone X-ray densitometry in clinical practice (methodological recommendations). Osteoporosis and osteopathies. 2010. No.2. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-kostnoy-rentgenovskoy-densitometrii-v-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendatsii Accessed: 02/20/2024.)

    Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации). Остеопороз и остеопатии. 2010. № 2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-kostnoy-rentgenovskoy-densitometrii-v-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendatsii (дата обращения: 23.06.2024).
19. Kapranov N.I., Kapustina T.YU. [Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом]. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2008; 87 (5):36–41. (in Russ.)

    Капранов Н.И., Капустина Т.Ю. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2008; 87 (5):36–41.
20. Asherova I.K. [Reduction of the severity of the disease, improvement of survival and quality of life of patients with cystic fibrosis based on the improvement of interdisciplinary specialized care]. Abstract of the Doctor of Medical Sciences Moscow 2013, 48 p. (in Russ.)

    Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных му-

ковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф.д.м.н. Москва 2013, 48 с.

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 Jul. 15;54(7):545–549. doi: 10.1007/s13312–017–1065–7.

22. Sands D., Mielus M., Umławska 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 Sep;60(2):315–20. doi: 10.1016/j.advms.2015.05.002.

23. Zhekaite E.K., Maksimycheva T.Yu. Decrease in bone mineral density in children with cystic fibrosis: dynamics over 15 years. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2023;1(1):31–40. (In Russ.) doi: 10.31146/2949–4664-apps-1–1–31–40.

Жекайте Е.К., Максимычева Т.Ю. Снижение минеральной плотности у детей с муковисцидозом: динамика показателей за 15 лет. Архив педиатрии и детской хирургии. 2023;1(1):31–40. doi: 10.31146/2949–4664-apps-1–1–31–40.

24. Castellani C., Malerba G., Sangalli A. et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J Cyst Fibros.* 2006 Dec;5(4):229–35. doi: 10.1016/j.jcf.2006.03.008.

TVFCVH