

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-42-48

Влияние глюкокортикостероидов на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Габрусская Т.В.¹, Кузьмина Д.А.^{1,2}, Костик М.М.^{1,3}¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, дом 72 литера «А»³ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Influence of glucocorticosteroids on bone metabolism in children with inflammatory bowel disease

T.V. Gabrusskaya¹, D.A. Kuzmina^{1,2}, M. M. Kostik^{1,3}¹ Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya 2² Saint-Petersburg Medico-Social Institute (SPbMSI), Saint Petersburg, 195271, Russia³ Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Габрусская Т. В., Кузьмина Д. А., Костик М. М. Влияние глюкокортикостероидов на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5): 42–48. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-42-48

For citation: Gabrusskaya T. V., Kuzmina D. A., Kostik M. M. Influence of glucocorticosteroids on bone metabolism in children with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 42–48. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-42-48

✉ Corresponding author:

Костик Михаил Михайлович
Mikhail M. Kostik
kost-mikhail@yandex.ru

Татьяна Викторовна Габрусская, к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения
Диана Алексеевна Кузьмина, д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии; зав. каф. Клинической стоматологии
Михаил Михайлович Костик, д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии
Tatyana V. Gabrusskaya, Cand. Of Med.Sci., gastroenterologist of gastroenterology department
Diana A. Kuzmina, Doctor of Medical Science, Professor of stomatology department
Mikhail M. Kostik, Doctor of Medical Science, Assistant Professor of hospital pediatric department

Резюме

В данном исследовании проводилась оценка влияния терапии глюкокортикостероидами (ГКС) на показатели минерализации скелета и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). В исследование были включены 113 пациентов (49 девочек и 64 мальчика), страдающих ВЗК. Оценка минерализации осуществлялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии L1-L4. Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцина, продуктов деградации коллагена I типа — C-концевых телопептидов, паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы, 25ОНD₃. У всех был проведен анализ терапии: вид, длительность, дозы. Всем пациентам, получавшим ГКС, подсчитана кумулятивная доза стероидов, которая представляет собой суммарную дозу с учетом всех курсов, проводимых пациенту.

74,3% пациентов основной группы получали ГКС. Средняя кумулятивная доза ГКС с учетом всех курсов составила 48,8 мг/кг, большинство пациентов получили 1 курс ГКС. В исследовании выявлена отрицательная связь минеральной плотности кости (МПК) с кумулятивной дозой ГКС ($r = -0,24$, $p < 0,05$). При проведении сравнительного анализа в зависимости от дозы ГКС было показано, что основные параметры у пациентов, получавших кумулятивные дозы ГКС менее 100 мг/кг, практически не отличались от показателей у пациентов с ВЗК, не получавших системных ГКС, что позволяет рассматривать эту дозу как относительно безопасную с точки зрения воздействия на процессы минерализации и костного метаболизма.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), минеральная плотность костной ткани, болезнь Крона, язвенный колит, глюкокортикостероиды

Summary

Influence of glucocorticosteroid (GCS) therapy on mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel disease (IBD) was studied. 113 children (64 males and 49 females) with IBD were included in the study. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (DEXA) was assessed. Level of serum osteocalcin (OC), C-terminal telopeptides (CTT),

parathyroid hormone (PTH), serum calcium, alkaline phosphatase and 25 (OH) vitamin D was measured to evaluate bone metabolism. Therapy in all patients was studied: type of the therapy, duration, dosage. In all patient who received GCS cumulative dose was calculated.

74,3% patients received GCS. Median cumulative dose of GCS was 48,8 mg/kg, majority of patients received just one course of GCS. We found negative correlation of BMD with cumulative dose of GCS ($r = -0,24$, $p < 0,05$). It was shown in the study that main parameters in patients who received GCS in cumulative dose less than 100 mg/kg were no difference than parameters in patients who didn't receive any steroids. Thus we suppose that this dose of GCS is relatively safe for bone metabolism and mineralization.

Keywords: inflammatory bowel disease, bone mineral density, Crohn disease, ulcerative colitis, glucocorticosteroids

Течение болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) у детей носит более тяжелый, агрессивный, чем у взрослых, характер с обширным поражением кишечника, быстрым прогрессированием, развитием осложнений, что требует раннего использования иммуносупрессивных и биологических препаратов, а также увеличивает потребность в хирургических методах лечения [1].

Примерно у 10% детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) уже в момент постановки диагноза отмечается как минимум одно внекишечное поражение, ассоциированное с основным заболеванием [2]. Одним из наиболее частых внекишечных проявлений ВЗК является поражение костной ткани в виде снижения минеральной плотности кости (МПК), развития остеопороза с низкоэнергетическими переломами, а также снижения темпов линейного роста с формированием низкорослости, которые встречаются у 10–30% пациентов в возрасте до 18 лет с ВЗК [3].

Установлено, что, если по ряду причин генетически детерминированная пиковая костная масса не была достигнута до наступления 20–25 лет, то риск остеопороза во взрослом возрасте с клиническими последствиями (переломами) значительно возрастает [4]. По мнению ряда исследователей, остеопороз – это педиатрическая проблема с геритрическими последствиями [5, 6].

Этиология поражения костной ткани при ВЗК носит мультифакториальный характер, наиболее значимыми факторами являются системное воспаление, дефицит питательных веществ, длительное использование медикаментозных препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм кости, ограничение физической активности, а также дефицит витамина D и кальция [7, 8].

Особое значение в развитии остеопороза и увеличении риска переломов имеет широкое использование глюкокортикостероидов (ГКС). Впервые эффективность ГКС при ВЗК была продемонстрирована в 1955 году Truelove и Witts [9].

В настоящее время использование ГКС для индукции ремиссии, как при БК, так и ЯК, является

общепризнанным вариантом ведения взрослых и детей с ВЗК, что описано в международных и национальных рекомендациях [10, 11]. В виду более распространенного поражения и высокой воспалительной активности потребность в стероидах у детей выше, чем у взрослых, и достигает 79% [12]. В целом ряде исследований показано, что использование системных ГКС у взрослых увеличивает вероятность развития остеопороза и ассоциировано с повышенным риском переломов [13, 14]. При этом значительно возрастает риск переломов костей любой локализации, но максимально увеличивается риск перелома позвоночника [15].

Так длительное использование ГКС (более 6 месяцев), крайне нежелательное в терапии пациентов с ВЗК, приводит к развитию остеопороза у 26% взрослых пациентов [16]. Ежедневный прием 5 мг преднизолона и более повышает риск переломов на 20%, а при увеличении дозы до 20 мг – до 60% [17, 18].

У детей с ВЗК данные о вероятности переломов на фоне терапии ГКС носят противоречивый характер. В большом популяционном исследовании с участием 1242 детей с ВЗК ассоциации между использованием ГКС и риском переломов выявлено не было [19]. В то же время в других исследованиях было показано наличие взаимосвязи между снижением МПК и использованием ГКС. Так, в исследовании Laakso с соавторами (2014), в котором за детьми с ВЗК наблюдали в течение 5 лет, было продемонстрировано, что чем выше доза преднизолона, которую получил пациент за все время наблюдения, тем выше риск развития низких показателей МПК в поясничном отделе позвоночника, что может быть, как следствием использования стероидов, так и следствием высокой активности заболевания, потребовавшей назначения ГКС [20].

Целью нашего исследования явилось: изучить влияние глюкокортикостероидов на показатели метаболизма костной ткани, а также минерализации кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материалы и методы

В исследование были включены 113 пациентов с ВЗК в возрасте от 2 до 17 лет: 49 (43,4%) девочек и 64 (56,6%) мальчика. Демографическая характеристика исследуемой выборки пациентов с ВЗК представлена в таблице 1.

Группу контроля составили 40 детей, не имеющих хронических ревматологических заболеваний, эндокринной, нефрологической патологии, заболеваний ЖКТ и гепатобилиарной системы, не требующие никакой базисной терапии: 21 мальчик, 19 девочек.

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов с ВЗК, включенных в исследование

Параметр	Результат
Возраст, г	14,0 (11,0; 16,0)
Девочки/Мальчики, n (%)	49 (43,4)/64 (56,6)
Тип ВЗК:	
Болезнь Крона, n (%)	83 (73,5)
Язвенный колит, n (%), из них	30 (26,5)

У всех пациентов из группы ВЗК был проведен анализ особенностей проводимой терапии: ее вид и длительность. Для каждого пациента, получавшего системные ГКС, была подсчитана кумулятивная доза стероидов, которая представляет собой суммарную дозу с учетом всех курсов, проводимых пациенту, и рассчитывалась вручную: в мг и мг/кг с учетом веса на момент постановки диагноза.

Всем больным было проведено комплексное обследование во время госпитализации, включающее в себя изучение анамнеза, особенностей клинического течения основного заболевания, лабораторное и инструментальное обследование.

Для оценки активности ВЗК использовались клинические, лабораторные, эндоскопические показатели, а также индексы активности заболевания: Педиатрический Индекс Активности БК (ПИАБК) и педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI).

Среди лабораторных тестов оценивались уровни СОЭ, СРБ, гемоглобина, альбумина, фекального кальпротектина.

Кроме того, проводилось иммунологическое обследование, включающее определение антител к маннаны *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA Ig G и A), а также антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA).

Всем пациентам была проведена антропометрия, включающая измерение линейного роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ).

Линейный рост оценивали при помощи ростомера, у каждого пациента выполнялись 3 последовательных измерения, из которых рассчитывали среднее арифметическое.

Исследование минерализации скелета осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L1-L4 (денситометр Hologic QDR4500C, оснащенный педиатрической референсной базой) с определением минеральной плотности кости – МПК (Z-score, SD). Низкая минеральная плотность кости по отношению к хронологическому возрасту (НМПК) определялась согласно официальным позициям Международного общества Клинической денситометрии (International Society of Clinical densitometry) (2013), как МПК-Z-score < -2,0 SD [21].

Результаты исследования

Преобладающая часть пациентов из основной группы (74,3%) получили по крайней мере 1 курс системных ГКС. При проведении корреляционного анализа для выявления факторов, ассоциированных с низкой МПК была установлена отрицательная связь минеральной плотности кости (МПК) с кумулятивной дозой ГКС ($r = -0,24$, $p < 0,05$).

Состояние костного обмена смотрели по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцина, продуктов деградации коллагена I-го типа – С-концевых телопептидов (СКТ) и паратгормона (ПТГ), а также маркеров минерального обмена: общего и ионизированного кальция, общей щелочной фосфатазы (ОЩФ).

Для оценки состояния обеспеченностью витамином Д проводилось определение 25-гидроксикальциферола (25(OH)D3) в крови – основного метаболита витамина D в организме.

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0, BioStat, MedCalc и Microsoft Excel. Использовались методы описательной статистики: количественные величины представлены медианой и интерквартильным размахом (25%–75%), качественные в виде долей (%). Для сравнения двух групп количественных признаков применялся тест Манна-Уитни, для сравнения трех групп количественных признаков применялся тест Крускала-Уоллиса, для сравнения двух групп категориальных признаков использовались тест χ^2 и точный критерий Фишера, в случаях, если ожидаемая частота для исследуемого признака составляла менее 5. Использовались методы корреляционного анализа (Пирсона и Спирмена). Для расчета пороговых значений количественных признаков, способных дифференцировать противоположные состояния (бинарные признаки) использовался ROC-анализ с определением AUC (area under the curve) и расчетом 95% доверительного интервала. В качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью. Способность качественных признаков повышать риски развития того или иного состояния оценивались при помощи анализа чувствительности и специфичности с расчетом отношения шансов и определения 95% доверительного интервала. Во избежание ошибки, связанной с множественными сравнениями использовалась поправка Бонферрони (достоверными считались значения $p < 0,017$, при сравнении двух групп из трех и более групп). При изолированном сравнении двух групп достоверными считались значения $p < 0,05$.

Особое внимание было уделено расчету пороговых значений ГКС, которые отрицательно влияют на показатели МПК. В нашем исследовании средняя кумулятивная доза стероидов была относительно невысокой 48,8 мг/кг, большинство больных получило 1 курс стероидов, что согласуется с современными рекомендациями по терапии детей

Параметр	ГКС (n=84)	Без ГКС (n=29)	P
Возраст, г	14,0 (11,0; 16,0)	14,0 (13,0; 17,0)	0,42
ПИАБК в дебюте	31,3 (18,8; 38,8)	23,8 (17,5; 36,3)	0,29
РУСАИ в дебюте	40,0 (30,0; 65,0)	35,0 (25,0; 40,0)	0,11
Нарушение стула, n (%)	60 (71,4)	16 (55,2)	0,11
Боли в животе, n (%)	50 (59,5)	20 (69,0)	0,37
Потеря веса, n (%)	29 (34,5)	10 (34,5)	1,0
Лихорадка, n (%)	28 (33,3)	8 (27,6)	0,57
Внекишечные проявления, n (%)	26 (31,0)	2 (6,9)	0,01
Эрозивно-язвенное поражение (колоноскопия), n (%)	72/83 (86,8)	19/28 (67,9)	0,02
Энтеральное питание, n (%)	5 (6,0)	2 (6,9)	0,86
СРБ в дебюте, мг/л	12,3 (2,0; 45,0)	15,4 (1,1; 26,5)	0,19
СРБ, мг/л*	4,3 (1,0; 15,9)	2,0 (0,4; 15,4)	0,12
СОЭ в дебюте, мм/ч	29,0 (16,0; 40,5)	20,0 (12,0; 34,0)	0,022
СОЭ, мм/ч*	19,0 (6,5; 28,0)	8,0 (3,0; 21,0)	0,026
Гемоглобин в дебюте, г/л	110,0 (98,0; 120,0)	118,5 (108,0; 124,0)	0,01
Гемоглобин, г/л*	119,5 (110,0; 131,5)	128,0 (112,5; 134,0)	0,14
Альбумин в дебюте, г/л	36,0 (32,0; 39,0)	38,0 (35,0; 40,0)	0,12
Кальпротектин в дебюте, мкг/г	882,0 (733,0; 1000,0)	806,0 (610,5; 920,5)	0,06
Кальпротектин, мкг/г*	811,5 (336,0; 956,0)	640,5 (120,0; 899,0)	0,12
Продолжит. заболевания, мес.	12,5 (7,0; 33,0)	10,0 (6,0; 20,0)	0,12
Месалазин, n (%)	69 (82,1)	21 (72,4)	0,26
Иммуносупрес. терапия, n (%)	70/83	13/29	0,0005
длительность, мес.	3,0 (1,0; 12,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,001
Ингибиторы ФНО-αn (%)	61 (72,6)	10 (34,5)	0,0003

Таблица 2.
Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВЗК в зависимости от ГКС

Примечание:
* в момент включения в исследование

с ВЗК, направленными на минимальное использование данных препаратов, отказ от применения ГКС в качестве поддерживающей терапии, ранний ввод иммуносупрессоров, своевременное переключение на препараты биологической терапии [22, 23, 24, 25]. Нами было показано, что ГКС оказывают дозозависимый эффект на показатели МПК, что подчеркивает необходимость ведения учета кумулятивной дозы ГКС у каждого пациента. При помощи ROC-анализа были рассчитаны отрезные значения кумулятивной дозы ГКС, которые значительно увеличивали риск нарушения минерализации кости. В исследовании было показано, что назначение ГКС в высокодозном режиме (пульс-терапия) увеличивает риск снижения МПК в 6,7 раз (ОШ: 2,2–20,9, $p=0,001$), пороговыми значениями кумулятивной дозы ГКС стали значения более 4770 мг, которые ассоциированы с повышением риска в 5,6 раз (ОШ: 1,9–16,7, $p=0,001$) или 100 мг/кг, что увеличивает аналогичные риски в 6,8 раз (ОШ: 2,3–20,4, $p=0,0003$).

Отдельно был проведен анализ клинико-лабораторных особенностей пациентов в зависимости от наличия или отсутствия терапии системными ГКС в анамнезе. Установлено, что пациенты, имевшие факт терапии системными ГКС, характеризовались более активным течением заболевания, что проявлялось более высокой частотой выявления эрозивно-язвенных процессов при колоноскопии в момент исследования (86,8% в группе ГКС и 67,9% в группе без ГКС, $p=0,02$), более частым наличием внекишечных проявлений (31% в группе ГКС и 6,9% в группе без ГКС, $p=0,01$), более высокими значени-

ями СОЭ, как в дебюте заболевания, так и в момент проведения исследования (29 мм/час в группе ГКС и 20 в группе без ГКС, $p=0,022$ и 19 мм/час в группе ГКС и 8 мм/час в группе без ГКС, $p=0,026$, соответственно), более низким уровнем гемоглобина в дебюте заболевания (110 г/л в группе ГКС и 118,5 г/л в группе без ГКС, $p=0,01$), а также большей потребностью в иммуносупрессивной (83% в группе ГКС и 29% в группе без ГКС, $p=0,0005$) и генно-инженерной терапии (72,6% в группе ГКС и 34,5% в группе без ГКС, $p=0,0003$), что наиболее вероятно, также связано с тяжестью ВЗК (таблица 2).

При изучении антропометрических параметров не было выявлено достоверных различий, за исключением более низкого линейного роста в момент включения в исследование у пациентов, получавших системные ГКС (таблица 3).

На фоне терапии системными ГКС не было выявлено статистически достоверных отличий в параметрах костного метаболизма, за исключением более низкого уровня ионизированного кальция (1,1 ммоль/л на фоне ГКС и 1,21 ммоль/л у пациентов, не получавших ГКС, $p=0,008$) (таблица 4).

Отсутствие различий может объяснено, тем, что при данном анализе учитывались все случаи применения системных ГКС без учета кумулятивной дозы.

Далее был проведен сравнительный анализ показателей, ассоциированных с состоянием костной ткани, в зависимости от объема терапии ГКС. Все пациенты были разделены на 4 группы: получавшие ГКС в кумулятивной дозе менее 100 мг/кг, более 100 мг/кг, пациенты с ВЗК, не получавшие системные ГКС, и группа контроля. Пороговое значение

Таблица 3.

Антропометрические показатели у пациентов с ВЗК в зависимости от ГКС терапии

Примечание:

* в момент включения в исследование, ** точный критерий Фишера

Параметр	ГКС (n=84)	Без ГКС (n=29)	p
Рост в дебюте, см	154,0(144,0; 164,0)	160,0 (145,0; 165,0)	0,3
Параметр	ГКС (n=84)	Без ГКС (n=29)	p
Рост в дебюте, σ	0,1 (-1,5; 0,7)	0,7 (0,1; 1,3)	0,12
Рост, см*	158,0 (142,0; 165,0)	164,0 (151,0; 169,0)	0,1
Рост, σ*	0,14 (-0,9; 0,8)	0,5 (0,1; 1,1)	0,047
Рост <10%	16/75	2/26	0,15
Задержка роста (<-2σ), n (%)	11/83 (13,3)	1/28 (3,6)	0,29**
Вес в дебюте, кг	40,0 (33,0; 50,0)	49,0(35,0; 55,0)	0,1
Вес, кг*	43,0 (33,0; 52,5)	50,0 (42,0; 57,0)	0,07
Вес <10%	21/75	5/26	0,45**
ИМТ в дебюте	16,7 (15,1; 18,3)	18,2 (15,2; 19,4)	0,1
ИМТ *	17,9 (16,0; 19,6)	18,2 (16,6; 19,4)	0,65

Таблица 4.

Показатели костной минерализации и костного метаболизма у пациентов с ВЗК в зависимости от ГКС терапии

Примечание:

* в момент исследования, ** точный критерий Фишера

Параметр	ГКС (n=84)	Без ГКС (n=29)	p
МПКТ, Zscore, SD	-1,4 (-2,2; -0,5)	-1,1 (-1,8; -0,4)	0,31
Дефицит МПКТ,%	17,0 (7,0; 24,0)	12,0 (4,0; 21,0)	0,23
Частота НМПК, n (%)	20/73 (27,4)	3/18 (16,7)	0,35
Паратгормон, пг/мл	41,4 (28,7; 54,2)	33,7 (28,7; 70,0)	0,65
Паратгормон, норма выше нормы	24 (70,6) 10 (29,4)	6 (75,0) 2(25,0)	0,8
Остеокальцин (ОК), мкг/л	62,7 (25,8; 112,0)	95,4 (37,7; 203,0)	0,27
Остеокальцин, вгн*	0,5 (0,35; 0,9)	0,7 (0,3; 1,0)	0,24
Остеокальцин, ниже нормы	8 (11,1)	2 (10,0)	0,99
норма	46 (63,9)	13 (65,0)	
выше нормы	18 (25,0)	5 (25,0)	
25(ОН)D3, нг/мл	17,3 (13,6; 24,0)	19,0 (14,8; 23,7)	0,61
25(ОН)D3, ниже нормы	48 (96,0)	18 (100,0)	1,0**
норма	2 (4,0)	0 (0,0)	
СКТ, нг/мл	1,1 (0,8; 1,6)	1,1 (1,0;1,5)	0,51
СКТ, вгн*	0,9(0,7; 1,3)	1,0 (0,9; 1,6)	0,35
СКТ, норма	29 (50,0)	5 (31,3)	0,18
выше нормы	29 (50,0)	11 (68,7)	
Соотношение ОК/СКТ	0,5 (0,3; 0,9)	0,5 (0,3; 1,0)	0,33
Кальций, ммоль/л*	2,34 (2,24; 2,41)	2,36 (2,3; 2,43)	0,37
Кальций ²⁺ , ммоль/л*	1,1 (1,06; 1,15)	1,21 (1,2;1,34)	0,008
P неорганический, ммоль/л	1,5 (1,4; 1,7)	1,5 (1,3; 1,6)	0,7
ОЩФ, Е/л	154,0 (103,0; 210,5)	170,0(114,0; 215,0)	0,5
Переломы, n (%)	4 (4,8)	1 (3,5)	1,0**

Таблица 5.

Антропометрические показатели и параметры костного метаболизма, у пациентов с ВЗК в зависимости от терапии кортикостероидами

Примечание:

* в момент включения в исследование; p₀ все четыре группы; p₁ три группы; p₂ КС < 100 мг/кг vs КС > 100 мг/кг;

Параметр	ГКС<100 мг/кг, (n=73)	ГКС>100 мг/кг, (n=26)	Не получали системные ГКС,(n=29)	КГ (n=40)	P ₀	P ₁	P ₂
Рост в дебюте, σ	0,4 (-0,9; 1,1)	-1,2 (-2,0; 0,2)	0,7(0,1; 1,3)	-	-	0,02	0,009
Рост, σ*	0,2 (-0,3; 1,1)	-0,5 (-1,6; 0,3)	0,5 (0,1; 1,1)	1,0 (0,1; 1,5)	0,0002	0,003	0,001
Задержка роста <-2σ, n (%)	5/73 (6,9)	7/25 (28,0)	0/13 (0)	0/39 (0)	-	0,005	0,005
МПКТ, Zscore, SD	-1,1 (-1,9; -0,4)	-2,2 (-3,1; -1,4)	-1,1 (-1,8; -0,4)	0,3 (-0,0; 1,5)	0,00001	0,003	0,0007
Дефицит МПКТ,%	14,0 (5,0; 20,0)	22,5 (15,0; 35,0)	12,0 (4,0; 21,0)	-	-	0,01	0,003
ОК ниже нормы	6 (9,8)	3 (14,3)	2 (10,0)	0 (0,0)	0,008	0,42	0,31
норма	36 (59,0)	15 (71,4)	13 (65,0)	35 (94,6)			
выше нормы	19 (31,1)	3 (14,3)	5 (25,0)	2 (5,4)			
25(ОН)D3, нг/мл	17,7 (14,0; 24,0)	14,3 (10,0; 17,6)	19,0 (14,8; 23,7)	-	-	0,14	0,06
СКТ, вгн*	1,0 (0,7; 1,3)	0,7 (0,6; 1,1)	1,0 (0,9; 1,6)	0,6 (0,5; 0,9)	0,0001	0,06	0,003
Кальций ²⁺ , ммоль/л*	1,12 (1,05; 1,2)	1,09 (1,06; 1,15)	1,21 (1,2;1,34)	1,06 (1,0; 1,1)	0,01	0,11	0,66

100 мг/кг было выбрано на основании результатов, полученных при ROC- анализе. Обращало внимание, что основные параметры у пациентов, получавших кумулятивные дозы ГКС менее 100 мг/кг, практически не отличались от показателей у пациентов с ВЗК, не получавших системных ГКС: средний показатель Z-score составил $-1,1SD$ в обеих группах, количество детей, имевших дефицит МПК составило 14% и 12% соответственно ($p=0,85$), средний рост в момент включения в исследование $-0,2\sigma$ и $0,5\sigma$ соответственно ($p=0,49$). При сравнении

пациентов, получавших ГКС в дозе более 100 мг/кг и пациентов, получавших ГКС в дозе менее 100 мг/кг, получены достоверные различия в показателях роста как в дебюте заболевания ($-1,2\sigma$ и $0,4\sigma$ соответственно, $p=0,009$), так и в момент исследования ($-0,5\sigma$ и $0,2\sigma$ соответственно, $p=0,001$), значениях МПК (Z-score $-2,2SD$ и $-1,1SD$ соответственно, $p=0,0007$), из всех показателей костного метаболизма различия были выявлены только в уровне СКТ ($0,7$ вгн и $1,0$ вгн соответственно, $p=0,003$). Данные представлены таблице 5.

Обсуждение результатов

В эпоху широкого внедрения в терапию иммунобиологической терапии потребность в использовании ГКС у детей остается высокой и достигает 74% пациентов, что связано с эффективностью ГКС в терапии ЯК и БК у детей. В нашем исследовании средняя кумулятивная доза стероидов была относительно невысокой 48,8 мг/кг, большинство больных получило 1 курс, тем не менее, обращает внимание группа пациентов, получивших ГКС в высоких дозировках (пульс-терапия), число которых составило 16,8%. Нами было показано что проведение пульс-терапии ассоциировано с повышенным риском снижения МПК, что является еще одним поводом для отказа от использования данной схемы введения ГКС. Прежде всего, по результатам нашей работы, хотелось бы подчеркнуть необходимость подсчета кумулятивной дозы стероидов у каждого пациента, так как нами было показано, что ГКС оказывают дозозависимый эффект на показатели МПК. В нашем исследовании установлено, что основные параметры МПК, костного метаболизма, а также антропометрические показатели у пациентов, получавших кумулятивные дозы ГКС менее 100 мг/кг, практически не отличались от показателей у пациентов с ВЗК, не получавших ГКС. Пороговым значением,

существенно повышающим риски развития низкой МПК, по данным нашего исследования, оказалась кумулятивная доза более 4770 мг или более 100 мг/кг. Поэтому назначение стероидов в кумулятивной дозе до 100 мг/кг, по нашим данным, можно считать относительно безопасным с точки зрения воздействия на костный метаболизм и показатели линейного роста, а использование высокодозных схем ГКС (пульс-терапия), которые в настоящее время не входят в международные стандарты терапии ВЗК [24, 25], является крайне нежелательным, в том числе и с точки зрения влияния на процессы минерализации и роста. Полученные нами данные о наличии ассоциации между кумулятивной дозой стероидов и низкими показателями Z-критерия у детей с ВЗК продемонстрированы и другими авторами [26, 27], в том числе и у пациентов с другими хроническими заболеваниями. В исследовании по изучению риска переломов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом показано, что значимой являлась медиана кумулятивной дозы кортикостероидов 72 мг/кг [28]. В исследовании американских ученых с участием детей с ВЗК кумулятивная доза стероидов более 150 мг/кг в течение 3 лет была признана фактором риска низкой МПК [29].

Заключение

В современной стратегии ведения пациентов с ВЗК ГКС занимают одно из ведущих мест. Они высоко эффективны для купирования обострения, но не должны использоваться для поддержания ремиссии в связи с большим количеством побочных явлений, в том числе на костный метаболизм и процессы роста. Учитывая неизбежность

использования ГКС у детей с ВЗК, с целью минимизации отрицательных побочных эффектов необходимо вести учет общей кумулятивной дозы ГКС, стараться не превышать относительно безопасные дозы, своевременно подключать в терапию иммуносупрессоры, а также препараты иммунобиологической терапии.

Литература | References

1. Sauer, C. G. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD / C. G. Sauer, S. Kugathasan // *Med. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 35–52.
2. Harbord, M. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease / M. Harbord, V. Annesse, S. R. Vavricka et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2016. – Vol. 10. – P. 239–254.
3. Dabritz, J. Inflammatory bowel disease in childhood and adolescence / J. Dabritz, P. Gerner, A. Enninger et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2017. – Vol. 114, № 19. – P. 331–338.
4. Zhang, C. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis / C. Zhang, Z. Liu, G. L. Klein // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 174–182
5. Holick, M. F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health / M. F. Holick // *Dermatoendocrinol.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 51–108.

6. *Hossein-nezhad, A.* Vitamin D for health: a global perspective / A. Hossein-nezhad, M. F. Holick // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88, № 7. – P. 720–755.
7. *Targownik, L. E.* Inflammatory bowel disease and risk of osteoporosis and fracture / L. E. Targownik, C. N. Bernstein, W. D. Leslie // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 76. – P. 314–319.
8. *Targownik, L. E.* Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease / L. E. Targownik, C. N. Bernstein, W. D. Leslie // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 168–174.
9. *Truelove, S. C.* Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial / S. C. Truelove, L. J. Witts // *Br. Med. J.* – 1955. – Vol. 2, № 4947. – P. 1041–1048.
10. *Ruemmele, F. M.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / F. M. Ruemmele, G. Veres, K. L. Kolho et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. 1179–1207.
11. *Торшин, И. Ю.* Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, О. А. Лиманова и др. // *Педиатрия им. Сперанского.* – 2015. – № 2. – С. 175–185.
Torshin I.YU., Limanova O.A., Sardaryan I.S., et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *PEDIATRIA.* 2015; 94 (2):175–185
12. *Корниенко, Е. А.* Воспалительные заболевания кишечника / Е. А. Корниенко // *Москва, 2014.* – 207 с.
Kornienko, E. A. Inflammatory bowel disease. *Moscow, 2014.* 207 P.
13. *Bernstein, C. N.* The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database / C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, C. Metge, M. Yogendran // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1797–1801.
14. *Van Staa, T. P.* The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis / T. P. Van Staa // *Calcif. Tissue Int.* – 2006. – Vol. 79. – P. 129–137.
15. *Cooper, M.* Sensitivity of one to glucocorticoids / M. Cooper // *Clinical Science.* – 2004. – Vol. 107. – P. 111–123.
16. *Gudbjornsson, B.* Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice / B. Gudbjornsson, U. I. Juliusson, F. V. Gudjonsson // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, № 1. – P. 32–36.
17. *Van Staa, T. P.* The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis / T. P. Van Staa, H. G. Leufkens, C. Cooper // *Osteoporos. Int.* – 2002. – Vol. 13, № 10. – P. 777–787.
18. *Van Staa, T. P.* Use of oral corticosteroids and risk of fractures / T. P. Van Staa, H. G. Leufkens, L. Abenham et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 993–1000.
19. *Kappelman, M.* The risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases / M. Kappelman, J. Galanko, C. Porter et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 1125–1130.
20. *Laakso, S.* Compromised Peak Bone Mass in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Prospective Study / S. Laakso, H. Valta, M. Verkasalo et al. // *Pediatr.* – 2014. – Vol. 164. – P. 1436–1443.
21. *The International Society for clinical Densitometry.* Official positions. Adults and Pediatric, 2013
22. *Потапов, А. С.* Болезнь Крона у детей и подростков / А. С. Потапов // *Клинические рекомендации по диагностике и лечению.* – М., 2010. – 13 с.
Potapov A. S. Crohn disease in children and adolescents. Clinical recommendation on diagnostics and treatment. М., 2010, 13P.
23. *Потапов, А. С.* Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус / А. С. Потапов и др. // *Вопросы современной педиатрии.* – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 18–30.
Potapov A. S., Alieva E. I., Gabruzskaya T. V., et al. Clinical manifestation, diagnostics and treatment of ulcerative colitis in children: russian pediatric consensus. *Current Pediatrics.* 2013;12(3):18–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.677>
24. *Ruemmele, F. M.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / F. M. Ruemmele, G. Veres, K. L. Kolho et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. 1179–1207.
25. *Turner, D.* Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines / D. Turner, A. Levine, J. C. Escher et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 55, № 3. – P. 340–361.
26. *Lopes, L. H.* Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease / L. H. Lopes, V. L. Sdepanian, V. L. Szejnfeld et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 2746–2753.
27. *Boot, A. M.* Bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Swede / A. M. Boot, J. Bouquet, E. Krenning et al. // *Inflamm. Bowel Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 2746–2753.
28. *Markula-Patjas, K. P.* Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis / K. P. Markula-Patjas, H. L. Valta, L. I. Kerttula et al. // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 365–373.
29. *Gokhale, R.* Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease / R. Gokhale, M. Favus, T. Karrison et al. // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114, № 5. – P. 902–911.