

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ

Золотова С.А.¹, Сергеева Е.Д.¹,

¹ — федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Золотова Софья Александровна, студентка 2 курса педиатрического факультета, 231 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

sf.zolotova@gmail.com

Резюме

Остеопороз у детей отличается от такового у взрослых по причинам, механизмам, диагностике, мониторингу и вариантам лечения. В отличие от взрослых пациентов у детей происходит интенсивный рост, сопровождающийся тесным взаимодействием между собой остеобластов и остеокластов, которые, являясь главными ремоделирующими единицами кости, постоянно обновляют и восстанавливают костную ткань. Нарушение тонкой регуляции межклеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов может приводить к остеопорозу у детей. Врачу-педиатру в своей практической работе необходимо учитывать тот факт, что некоторые заболевания или терапия, направленная на коррекцию нарушений при этих заболеваниях, могут вызвать снижение минерализации костей скелета и способствовать нарушению целостности костей при незначительных нагрузках. При этом некоторые переломы, например перелом позвоночника, могут протекать бессимптомно, вызывая определенные диагностические сложности. Согласно современной классификации у детей выделяют первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз включает в себя, прежде всего, несовершенный остеогенез, в диагностике которого используются генетические исследования. А степень несовершенного остеогенеза основывается на сопоставлении генотипических и фенотипических изменений. Причины вторичного остеопороза многообразны. Он может являться результатом мышечной гипофункции, задержки полового созревания, выявляется при талассемии и нередко имеет ятрогенные причины, такие как длительный прием стероидов при хроническом воспалении.

Профилактика и лечение детского остеопороза может, с одной стороны, улучшить качество жизни пациентов, а, с другой стороны, уменьшить риск осложненного переломом течения основного заболевания. Качественная организация профилактических мероприятий должна основываться на научных данных о причинах и рисках развития заболевания.

Повышение осведомленности педиатра о механизмах развития первичного и вторичного остеопороза у детей, целенаправленный скрининг и своевременное направление маленьких пациентов к узким специалистам для соответствующего лечения могут способствовать раннему выявлению остеопороза, своевременному лечению бессимптомных переломов и предотвращению дальнейшего разрушения костей.

Ключевые слова: первичный остеопороз, вторичный остеопороз, дети, минеральная плотность костной ткани, факторы риска

Список сокращений

ПП – перелом позвонка

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НО – несовершенный остеогенез

ДЦП – детский церебральный паралич

ИПП – ингибитор протонной помпы

STOPP – Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

БК – болезнь Крона

Введение

В практической работе педиатр может столкнуться со случаями переломов у детей [0]. При этом переломы могут быть не только следствием непосредственного травматического воздействия, но и могут быть связаны со снижением прочностных характеристик кости, что является одним из проявлений остеопороза. В связи с этим очень важно своевременно определить истинную причину таких повреждений, проявлять настороженность в выявлении скрытых переломов позвонков, особенно у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к формированию остеопороза. Своевременная диагностика первичного и вторичного остеопороза позволит как можно раньше начать медикаментозную коррекцию и предупредить возможные будущие переломы. Педиатру необходимо понимать какие механизмы лежат

в основе ремоделирования костной ткани ребенка и какие факторы могут нарушить этот динамический процесс. Данный обзор литературы является попыткой очертить круг факторов риска и наиболее значимых причин, провоцирующих формирование первичного и вторичного остеопороза у детей.

Основная часть

1. Определение детского остеопороза

В 2013 году целевая группа, созданная Международным обществом клинической денситометрии, разработала положения по педиатрии, которые определяют детский остеопороз [0, 0]. Согласно этим положениям, остеопороз у детей определяется наличием клинически значимого перелома (т.е. перелома позвонка (ПП)) или значительного перелома в анамнезе и низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Стоит подчеркнуть, что очень важно вовремя выявлять ПП, которые в некоторых случаях может протекать бессимптомно. Для этого существуют официальные положения, используемые педиатрами для выявления остеопороза.

Компрессионные ПП при отсутствии местного заболевания или высокоэнергетической травмы, независимо от содержания минеральных веществ в костной ткани.

Наличие клинически значимого перелома и отклонение от нормы содержания минеральных веществ в костной ткани. Клинически значимыми переломами являются:

2.1. два или более перелома длинных костей к 10 годам;

2.2. три или более перелома длинных костей в любом возрасте до 19 лет.

В последнее время использование строгих критериев для определения остеопороза у детей оспаривается. Более современный взгляд предлагает учитывать дополнительные характеристики, включая физическое состояние и соответствующую вероятность перелома, использование лекарственных средств (глюкокортикоидов), признаки генетического нарушения, клинические особенности перелома, включая место и направление, а также содержание минеральных веществ в кости [O].

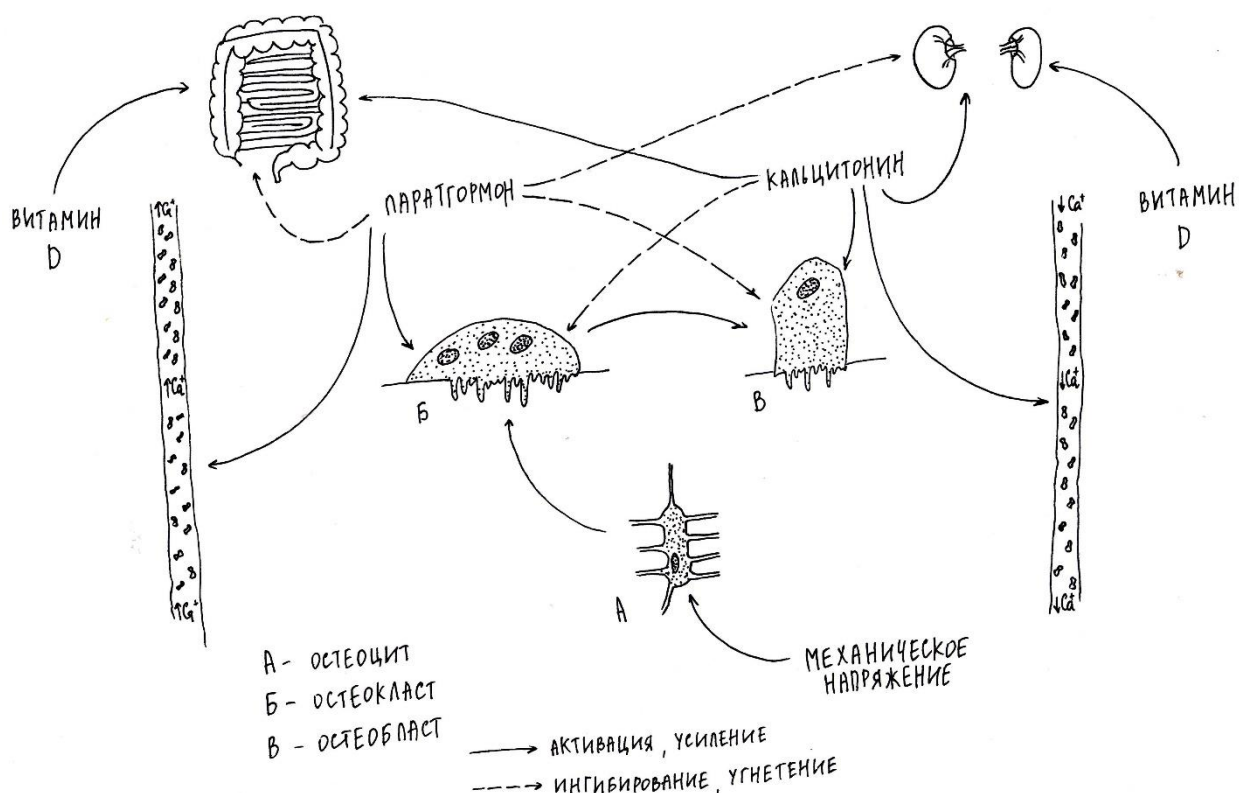
Остеопороз у детей отличается от остеопороза у взрослых по механизмам возникновения (патогенезу), диагностике, мониторингу и стратегиям лечения. Первичный остеопороз включает в себя в основном несовершенный остеогенез, но существуют и другие причины хруп-

кости костей у детей, требующие своевременного лечения. В частности, вторичный остеопороз может быть результатом гиподинамии и/или ятрогенных причин, таких как использование стероидов при хроническом воспалении, задержки или остановки полового созревания и некоторых наследственных заболеваний, например, талассемии.

2. Механизмы остеопороза

В детском возрасте костная масса и, в значительной степени, прочность определяются ростом и ремоделированием существующей кости. Три ключевые специализированные клетки позволяют создавать костную ткань и поддерживать ее прочность (рис. 1): остеобласты (костеобразующие клетки), остеокласты (клетки разрушающие кость) и остеодиты (воспринимают и передают регуляторные сигналы). Остеобласты и остеокласты тесно связаны между собой как ремоделирующие единицы, которые постоянно обновляют и восстанавливают кость. Регуляторные сигналы между всеми тремя единицами важны для обеспечения прочности кости. Нарушение этой сигнализации может привести к изменению прочности кости, что может потребовать коррекции фармакологическими средствами. В норме у детей наблюдается закономерное увеличение костной массы, при этом формирование и минерализация кости остеобластами превышает резорбцию остеокластами [O]. При остеопорозе этот баланс нарушается либо из-за первичных (генетических) причин, либо под воздействием вторичных (приобретенных) причин, что приводит к недостаточной костной массе и снижению устойчивости кости к механическим нагрузкам.

Рис. 1. Взаимоотношения главных клеточных элементов, ремоделирующих кость (рисунок Золотовой С.А.).



3. Первичный остеопороз

Говоря о первичном остеопорозе, подразумевают генетическую природу хрупкости костей. Наиболее распространенной формой первичного остеопороза у детей является несовершенный остеогенез (НО), встречающийся с частотой 1:15000 – 20000 новорождённых [0, 0]. НО представляет собой группу заболеваний, характеризующихся нарушениями в синтезе или процессинге коллагена I типа, что чаще всего связано с мутациями в генах COL1A1 и COL1A2 [0, 0]. Правда, в настоящее время хорошо известно, что хрупкость костей при НО и других первичных остеопорозах обусловлена не только изменениями коллагена I типа, но и множеством других факторов, включая высокий оборот

костной ткани, дисфункцию остеобластов, аномалии матрикса и аномальную минерализацию [0]. Диагноз НО ставится на основании клинического анамнеза и осмотра, подкрепляется положительным семейным анамнезом и другими исследованиями, такими как рентгеновская денситометрия, генетический анализ и гистологические исследования [0, 0].

НО варьируется от легкой до тяжелой степени, в зависимости от степени и частоты переломов, деформаций и задержки роста. Первоначальная классификация 1979 года четырех типов НО (I-IV) [0], основанная на тяжести заболевания, в настоящее время расширена и включает новые формы (V-XV), основанные на мутациях, которые перечислены в базе данных Online Mendelian

Inheritance of Man (OMIM; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>) [о, о]. Кроме того, существует классификация, сопоставляющая генотипы НО с фенотипическими проявлениями [о].

4. Вторичный остеопороз

В настоящее время обращает на себя внимание увеличение числа детей страдающих вторичным остеопорозом.. Вторичный остеопороз является результатом хронических заболеваний и/или побочным эффектом их лечения [о], например, терапия кортикостероидами, противосудорожными препаратами и ингибиторами протонной помпы, которые, как было установлено, влияют на минеральную плотность костной ткани, предрасполагая к переломам [о, о, о, о]. Современные терапевтические подходы способствовали увеличению продолжительности жизни пациентов с хроническими заболеваниями, поэтому в настоящее время врачи и пациенты все чаще сталкиваются с долгосрочными последствиями болезней.

Наиболее распространенными причинами являются малоподвижный образ жизни, воспалительные заболевания, в лечении которых используются стероиды, мышечная дистрофия Дюшенна и другие миопатии, лейкоemia и другие онкологические заболевания, генетические заболевания (первичный гипогонадизм и талассемия).

4.1. Остеопороз, вызванный малоподвижным образом жизни

Теория механостата, предложенная Фростом [о], дает основание полагать, что развитие прочности костей в детском возрасте происходит под воздействием физических нагрузок, а снижение нагрузок приводит к потере прочности костной ткани, снижению костной массы,

что в некоторых случаях закономерно приводит к остеопорозу.

Уже давно известно, что физические упражнения повышают прочность костей. В исследовании среди молодых добровольцев было доказано, что даже кратковременные физические нагрузки увеличивали МПКТ костной ткани бедра и бедренной кости и пяточной кости всего за 12 недель главным образом за счет увеличения периостального костеобразования [о]. Среди спортсменов регулярно занимавшихся тайцзицюань наблюдались аналогичные результаты, причем максимальное улучшение показателя МПКТ наблюдалось после длительного периода занятий этим видом спорта [о]. Существуют также доказательства того, что даже упражнения с низкой ударной нагрузкой, такие как ходьба, могут уменьшить резорбцию костной ткани [о].

Прыжковые упражнения в детском и подростковом возрасте улучшают параметры здоровья костей, хотя неясны точный объем, интенсивность и продолжительность тренировок, которые необходимы для наиболее эффективного улучшения МПКТ и структуры костей без проявления побочных эффектов. Более того, этот положительный эффект физических нагрузок сохраняется в течение долгого времени после окончания тренировок. Следовательно, такие мероприятия необходимо по возможности проводить у здоровых детей, поскольку это может оказать прямое профилактическое воздействие в отношении остеопороза [о]. Аналогичные положительные результаты физических нагрузок были обнаружены не только у здоровых детей, но и у пациентов с ограниченными возможностями, у которых другие виды тренировок убедительно продемонстрировали улучшение МПКТ костей [о]. В

2014 году в Швеции было проведено интересное исследование, в котором приняли участие ученики начальных классов. Было показано, что выполняя 20 прыжков в середине урока на каждом уроке, обучающиеся будут выполнять около 120 прыжков в день и, соответственно, 2500 в месяц. При этом улучшались не только показатели костной массы и показатели, связанные с физической формой, но и повышались внимание и даже успеваемость [о].

Снижение физической активности является основной причиной переломов у малоподвижных детей, несмотря на лечение бисфосфонатами, изменяющими МПКТ. Наиболее распространенная форма остеопороза, вызванная малоподвижным образом жизни, встречается у детей с церебральным параличом (ДЦП) [о]. Обращает на себя внимание тот факт, что показатели минерализации костной ткани у неамбулаторных пациентов с ДЦП были достоверно хуже в сравнении с амбулаторными пациентами. Кроме того у неамбулаторных пациентов с ДЦП наблюдались более низкие значения МПКТ костей поясничного отдела позвоночника и большее количество переломов в анамнезе [о]

Не все дети с низким уровнем МПКТ нуждаются в медикаментозном лечении, тем более трудно обосновать профилактическое лечение бисфосфонатами. Однако такое лечение можно рекомендовать в рамках подготовки к ортопедической операции, которая как правило требует улучшения качества костной ткани. Согласно последнему консенсусному заявлению, лечение должно проводиться при наличии двух малотравматичных переломов длинных костей (не включая кисти, стопы) или ПП. Продолжительность лечения составляет не менее 12 месяцев. Бисфосфонаты следует применять

только после нормализации уровня витамина D, приема кальция, физиотерапии для максимизации подвижности и лечения половыми гормонами при задержке полового созревания или позднем пресенильном гипогонадизме [о].

4.2. Остеопороз, вызванный нарушением питания

Детское ожирение представляет собой международную проблему общественного здравоохранения, имеющую масштабы эпидемии [о]. Всемирная федерация по борьбе с ожирением показала значительный рост избыточной массы тела и ожирения у детей в нескольких регионах с низким, средним и высоким уровнем дохода за последние три десятилетия [о]. В США примерно 17% детей и подростков страдают ожирением, что представляет риск для их дальнейшего состояния здоровья в зрелом возрасте и продолжительности жизни [о, о].

Избыток жировой ткани вызывает воспаление, окислительный стресс, апоптоз и дисфункции митохондрий [о, о]. Поэтому ожирение может привести к возникновению диабета второго типа, ожирения печени, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, которые могут развиваться уже в раннем возрасте [о, о, о, о, о, о]. Различные исследования показали предрасположенность к переломам скелета у детей с ожирением [о, о, о]. Предположительно жировая ткань влияет на метаболизм костной ткани [о]. Избыток жира может снизить пик костной массы, достигнутый в детском и подростковом возрасте, с потенциальным риском остеопороза во взрослом возрасте [о]. Хрупкость костей у людей с ожирением обусловлена увеличением риска травм при падении, несбалансированным питанием и низкой физической активностью. Несмотря на то, что взаимодействие костной и жировой

тканей окончательно не изучено, последние данные свидетельствуют о том, что влияние жировой ткани на кость может быть достаточно специфичным. Отложение висцерального жира может определять негативные последствия для костей, в то время как нормальные жировые депо, по-видимому, положительно влияют на скелет [о]. Кроме того, ожирение может по-разному воздействовать на определенные отделы скелета (например, трабекулярный и кортикальный) и участки (например, несущие вес и не несущие вес) [о].

Ожирение связано с воспалением низкой активности, которое изменяет экспрессию адипонектина, лептина, интерлейкина-6, моноцитарного хемотаксического белка 1, TRAIL, LIGHT/TNFSF14, остеопротегерин и фактор некроза опухоли. Эти молекулы могут влиять на метаболизм костной ткани, что приводит к остеопорозу [о, о, о, о, о, о].

4.3. Остеопороз, вызванный нарушением обмена веществ

Метаболизм кальция зависит от его поступления с пищей, всасывания и выведения, уровня витамина D, гормонального действия паратгормона, и кальцитонина, подвижностью пациента, наличием сопутствующих заболеваний и приемом препаратов.

Витамин D необходим для минерализации костей, так как он помогает усваивать кальций из пищи. В кишечнике всасывается 10-30% употребляемого с пищей кальция. Витамин D напрямую усиливает синтез белка в стенке кишечника, отвечающего за транспорт и всасывание кальция (рис. 1). Дефицит витамина D возникает в основном при соблюдении строгой вегетарианской диеты, так как источником витамина D в основном являются белки животного происхождения

[о]. Низкий уровень витамина D приводит к повышению вероятности развития гестационного диабета беременных, низкого веса ребенка при рождении, а у матерей может наблюдаться нарушение костной ткани, остеопороз, гипокальциемия и гипертония [о].

У детей и подростков, которые обычно имеют быстрый темп оборота костной ткани, для удовлетворения потребностей скелетного роста требуется высокое потребление молока, причем такая диета подавляет секрецию паратиреоидного гормона [о, о] и снижает уровень маркеров костной резорбции, одновременно усиливая рост костей, в то время как высокое потребление мяса не оказывает такого влияния [о].

Гормональное влияние обусловлено паратгормоном, вырабатываемом паращитовидными железами, который регулирует уровень кальция, воздействуя на процесс резорбции костной ткани. За счёт обратной связи этот гормон контролируется уровнем кальция в сыворотке. Другой гормон – кальцитонин – сохраняет целостность костной ткани, контролируя уровень кальция и фосфата, подавляет резорбцию кости за счёт ингибирования остеокластов (рис. 1) [о].

4.4. Побочные эффекты стероидов

Консорциум Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) – исследование из Канады, в котором отслеживались дети с хроническими заболеваниями, получавших лечение глюкокортикоидами, продемонстрировало влияние стероидов на скелет при лимфобластном лейкозе и ревматических заболеваниях [о, о].

Частота ПП у детей, получавших лечение по поводу острого лимфолейкоза, за 6 лет наблюдений составила 32,5%, из которых 39% были бессимптомными,

причем у детей старшего возраста и детей с более тяжелым коллапсом позвонков при постановке диагноза чаще наблюдалась стойкая деформация позвоночника [о].

У детей с ревматическими заболеваниями в течение 3 лет после начала приема глюкокортикоидов аналогично развились переломы позвонков. Почти половина переломов были бессимптомными и, таким образом, не были бы диагностированы в отсутствие рентгенографического мониторинга. Кроме того, клинические предикторы переломов позвонков были очевидны уже на ранних этапах терапии глюкокортикоидами [о].

4.5. Влияние ингибиторов протонной помпы

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) повышает риск переломов у детей [о]. ИПП снижают выработку соляной кислоты, что может снизить всасывание кальция в кишке, способствуя гипокальциемии, которая является сигналом для активации функций паращитовидных желез. Секретируемый паратгормон высвобождает кальций из кости способствуя прогрессированию остеопороза [о]. Недавнее общенациональное регистровое когортное исследование в Швеции продемонстрировало, что применение ИПП связано с повышением риска любого перелома у детей через 1 месяц, а через 1 год применения ИПП риск был еще выше. [о] Наиболее распространенными местами переломов были переломы нижних конечностей, ребер и позвоночника [о].

4.6. Воспалительные заболевания кишечника

Детские воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), особенно болезнь Крона (БК), обычно ассоциируются с

плохим скелетным здоровьем из-за прямого воздействия хронического воспаления, длительного применения глюкокортикоидов, плохого питания, задержки полового созревания и низкой мышечной массы. [о, о] При постановке диагноза дети с ВЗК имели более низкий показатель минеральной плотности костной ткани по сравнению с контролем [о], а дети с БК также имели сниженную объемную минеральную плотность трабекул и тонкую кору диафиза [о]. Несмотря на это, частота возникновения ПП была низкой, но не отсутствовала, особенно когда пациенты получали лечение кортикостероидами [о, о, о], поэтому лечение всех педиатрических пациентов с ВЗК должно включать оценку минеральной плотности костной ткани. Что касается фрактур длинных костей, нет доказательств повышенного риска у детей с ВЗК [о, о].

4.7. Половое созревание

Начало полового созревания связано со значительным увеличением костной массы. На последних стадиях полового созревания у обоих полов, но особенно у мальчиков, наблюдается максимальное увеличение минеральной плотности кости в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в шейке бедра [о]. Половые стероиды могут действовать на скелет через прямую стимуляцию их рецепторов в костях и косвенную активацию секреции инсулиноподобного фактора роста 1 эстрогенами, что приводит к запуску продольного роста костей. Помимо костно-анаболического действия, андрогены и эстрогены оказывают антирезорбтивное действие. Антирезорбтивное действие эстрогенов, по-видимому, опосредовано снижением уровня цитокинов, которые участвуют в усилении функций остеокластов [о]. Частота переломов дистального конца лучевой или локтевой кости выше у детей в возрасте

от 10 до 14 лет, чем у детей препубертатного возраста (7-9 лет), что доказывает влияние периода быстрого роста во время полового созревания на кости [0]. Асинхронность между минерализацией кости и ростом, вероятно, играет ключевую роль, поскольку объем скелета увеличивается быстрее, чем процесс минерализации костей. Воздействие эстрогенов и тестостерона оказывает защитное действие на минеральную плотность костной ткани, поэтому в зрелом возрасте частота атравматических переломов заметно снижается. Задержка полового созревания при хронических заболеваниях, таких как мышечная дистрофия Дюшенна, ВЗК, талассемия, недостаточность яичников, синдром Клайнфельтера, нервная анорексия может привести к снижению минеральной плотности костной ткани и последующему увеличению частоты переломов [0].

4.8. Большая талассемия

Механизмы формирования остеопороза при талассемии включают гиперплазию костного мозга вследствие усиленного эритропоэза, эндокринную дисфункцию, вызванную чрезмерным содержанием железа, задержку полового созревания и гипопаратиреоз, что приводит к усилению функции остеокластов и недостаточной функции остеобластов [0]. Частота остеопороза, даже у хорошо леченных пациентов с талассемией, варьирует от 13,6% до 50% [0]. Кроме того, ремоделирование костей нарушает повышенная продукция активных форм кислорода вследствие перегрузки железом. На клеточном уровне окислительный стресс угнетает функцию остеобластов и стимулирует остеокласты через различные сигнальные пути [0].

Заключение

Остеопороз у детей значительно отличается от этой патологии у взрослых механизмами возникновения, методами диагностики и мониторинга, а также тактикой лечения. Целью нашего обзора являлось обозначить круг наиболее важных причин и факторов риска первичного и вторичного остеопороза у детей. Первичный остеопороз состоит в основном из несовершенного остеогенеза, но существуют и другие формы, которые также вызывают снижение плотности костной ткани и могут потребовать лечения. Вторичный остеопороз может быть следствием неподвижности и мышечной недостаточности, наиболее частым ятрогенным фактором которого являются высокие дозы стероидов или ингибиторов протонной помпы. Хроническое воспаление, например, при воспалительных заболеваниях кишечника, задержка или остановка полового созревания и талассемия также могут способствовать снижению МПКТ.

Ведение детей с остеопорозом требует участия мультидисциплинарной команды медицинских специалистов, обладающих опытом в области детских костных заболеваний. Оно направлено на профилактику и лечение поражения длинных костей и ПП и улучшение качества жизни пациентов. Хорошие результаты в профилактике и лечении остеопороза дают достаточно простые приемы - пешие прогулки, ежедневные физические упражнения, полноценное питание с достаточным содержанием в пище кальция (молочные продукты). Врач педиатр в своей практической работе должен учитывать риск возникновения остеопороза в рамках течения основного заболевания и как побочный эффект длительного применения некоторых лекарственных средств, которые могут способствовать снижению МПКТ и увеличению риска возникновения остеопороза у

детей. Организация профилактических мероприятий, направленных на снижение риска детского остеопороза и его осложнений должна основываться на

научных знаниях механизмов, обеспечивающих перестройку костной ткани в детском возрасте и факторах ее определяющих.

ЛИТЕРАТУРА

- Belova NA, Kostik MM, Buklaev DS, et al. Federal clinical guidelines (protocol) on medical care for patients with osteogenesis imperfecta. - Moscow; 2015. Available at: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-остеогенезом.pdf> (accessed 30/10/2021) (Белова Н.А., Костик М.М., Буклаев Д.С., и др. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с несовершенным остеогенезом. М., 2015. Доступно по <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-остеогенезом.pdf> (accessed 30/10/2021)).
- Galashevskaja A.A., Pochkajlo A.S. Current approaches to the treatment of osteoporosis in children. *Pediatrics. Eastern Europe* 2021; 9(1): 94-106 (Галашевская А.А., Почкайло А.С. Современные подходы к лечению и профилактике остеопороза у детей с детским церебральным параличом. Педиатрия. Восточная Европа 2021; 9(1): 94-106).
- Galashevskaja A.A., Pochkajlo A.S., Vodjanova O.V., Rudenko Je.V. Densitometric parameters of bone mineral density in children with infantile cerebral palsy. In the collection: Contemporary issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and therapy: collection of materials of the Republican Scientific-Practical Conference with international participation. Responsible editor A. S. Aleksandrovich. Grodno: 2020. pp. 60-63 (Галашевская А.А., Почкайло А.С., Водянова О.В., Руденко Э.В. Денситометрические показатели минеральной плотности кости у детей с детским церебральным параличом. В сборнике: Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. отв. ред. А. С. Александрович. Гродно: 2020. с. 60-63).
- Is'kova I.A. Osteoporosis in chronic inflammatory bowel disease and celiac disease. *Crimean Therapeutic Journal* 2012; 2(19): 34-37 (Иськова И.А. Остеопороз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии. Крымский терапевтический журнал 2012; 2(19): 34-37).
- Mel'nichenko G.A., Mamedova E.O. Iatrogenic skeletal lesions. *Obesity and metabolism* 2016; 13(2): 41-47 (Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Ятрогенные поражения скелета. Ожирение и метаболизм 2016; 13(2): 41-47).
- Skrjabin N.A. Analysis of the mutation spectrum in COL1A1 and COL1A2 genes using mass parallel sequencing in patients with osteogenesis imperfecta in Tomsk Region. *Skrjabin N.A., Vasil'eva O.Ju., Sivcev A.A., Zhalsanova I.Zh., Postrigan' A.E., Minajcheva L.I., Agafonova A.A., Petrova V.V., Nazarenko L.P., Seitova G.N., Beljaeva E.O., Filimonova M.N., Stepanov V.A. Medical Genetics* 2020; 19(1): 38-45 (Скрябин Н.А. Анализ спектра мутаций в генах COL1A1 и COL1A2 с использованием массового параллельного секвенирования у больных несовершенным остеогенезом в Томской области. Скрябин Н.А., Васильева О.Ю., Сивцев А.А., Жалсанова И.Ж., Постригань А.Е., Минайчева Л.И., Агафонова А.А., Петрова В.В., Назаренко Л.П., Сеитова Г.Н., Беляева Е.О., Филимонова М.Н., Степанов В.А. Медицинская генетика 2020; 19(1): 38-45).
- Skrjabin N.A. Identification of mutations in all exons of COL1A1 and COL1A2 genes in osteogenesis imperfecta by next-generation sequencing. *Skrjabin N.A., Vasil'eva O.Ju., Sivcev A.A., Postrigan' A.E., Zarubin A.A., Vasil'ev S.A., Nazarenko L.P. In the collection: Methodical recommendations for medical technologies in diagnostics of human chromosomal and hereditary orphan diseases. Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, 2020. pp. 93-106* (Скрябин Н.А. Идентификация мутаций во всех экзонах генов COL1A1 и COL1A2 при несовершенном остеогенезе с помощью секвенирования нового поколения. Скрябин Н.А., Васильева О.Ю., Сивцев А.А., Постригань А.Е., Зарубин А.А., Васильев

- С.А., Назаренко Л.П. В сборнике: Методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики хромосомных и наследственных орфанных заболеваний человека. Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Новосибирск, 2020. с. 93-106).
- Strukov V., Elistratov D.G., Balykova L. et al. Bone fractures in children and adolescents are an integral indicator of osteoporosis. *Physician* 2015; 1: 17-20 (Струков В., Елистратов Д.Г., Балькова Л. и соавт. Переломы костей у детей и подростков - интегральный показатель остеопороза. *Врач* 2015; 1: 17-20).
- Andersen BN, Johansen PB and Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 420-425.
- Arundel P and Bishop N. Primary osteoporosis. *Endocr Dev* 2015; 28: 162-175.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17: 275-280.
- Budek AZ, Hoppe C, Michaelsen KF, et al. High intake of milk, but not meat, decreases bone turnover in prepubertal boys after 7 days. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 957-962.
- Chow, T.H., et al., The effect of Chinese martial arts Tai Chi Chuan on prevention of osteoporosis: A systematic review. *J Orthop Translat*, 2018; 12: 74-84.
- Ciccone MM, Faienza MF, Altomare M, Nacci C, Montagnani M, Valente F, et al. Endothelial and metabolic function interactions in overweight/obese children. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23: 950-959. doi: 10.5551.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsefedy H, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 11: 167-180.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsefedy H, et al. Bone disease in beta thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism* 2018; 80: 66-79.
- Du X, Zhu K, Trube A, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr* 2004; 92: 159-168.
- Dussault PM and Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 395-401.
- Eleftheriou, K.I., et al., The Lichfield bone study: the skeletal response to exercise in healthy young men. 2012; 112(4): 615-626.
- Elsori DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 195-199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.
- Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R, Luce V, Ventura A, Maggioletti N, et al. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 158-164. doi: 10.1159/000 342642.
- Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R, Luce V, Ventura A, Maggioletti N, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in diabetic and obese children. *Int J Med Sci*. 2013; 10: 338-343. doi: 10.7150/ijms.5181.
- Faienza MF, Santoro N, Lauciello R, Calabrò R, Giordani L, Di Salvo G, et al. IGF2 gene variants and risk of hypertension in obese children and adolescents. *Pediatr. Res*. 2010; 67: 340-344. doi: 10.1203/PDR.ob013e3181d22757.
- Faienza MF, Wang DQ, Frühbeck G, Garruti G, Portincasa P. The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2016; 11: 175-182. doi: 10.1007/s11739-015-1382-6.
- Farr JN, Dimitri P. The impact of fat and obesity on bone microarchitecture and strength in children. *Calcif Tissue Int*. 2017; 100: 500-513. doi: 10.1007/s00223-016-0218-3.
- Fleishman N, Richardson T and Attard T. The clinical characteristics of fractures in pediatric patients exposed to proton pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 815-819.
- Forlino A and Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387: 1657-1671.
- Fornari ED, Suszter M, Roocroft J, Bastrom T, Edmonds EW, Schlechter J. Childhood obesity as a risk factor for lateral condyle fractures over supracondylar humerus fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471:1193-8. doi: 10.1007/s11999-012-2566-2.
- Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 1987; 219: 1-9.
- Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, et al. Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *J Pediatr* 2011; 158: 100-105.

- Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 845–850. doi: 10.1007/s00431-010-1356-7.
- Gómez-Bruton, A., Matute-Llorente, Á., González-Agüero, A., Casajús, J. A., & Vicente-Rodríguez, G. Plyometric exercise and bone health in children and adolescents: a systematic review. *World Journal of Pediatrics* 2017; 13(2): 112–121. doi:10.1007/s12519-016-0076-0.
- Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85: 825–836.
- Gordon CM, Leonard MB and Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014; 17: 219–224.
- Grover M and Bachrach LK. Osteoporosis in children with chronic illnesses: diagnosis, monitoring, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 271–282.
- Hogler W and Ward L. Osteoporosis in children with chronic disease. *Endocr Dev* 2015; 28: 176–195.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
- Kall LB, Nilsson M, Linden T. The impact of a physical activity intervention program on academic achievement in a Swedish elementary school setting. *J Sch Health* 2014; 84: 473–480.
- Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, et al. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1125–1130.
- Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med*. 2012; 272: 317–29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02564.x.
- Kessler J, Koebnick C, Smith N, Adams A. Childhood obesity is associated with increased risk of most lower extremity fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 1199–1207. doi: 10.1007/s11999-012-2621-z.
- LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1667–1675.
- Li S, Jiang H, Du N. Association between osteoprotegerin gene T950C polymorphism and osteoporosis risk in the Chinese population: Evidence via meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(12). doi: 10.1371/journal.pone.0189825.
- Maratova K, Hradsky O, Matyskova J, et al. Musculoskeletal system in children and adolescents with inflammatory bowel disease: normal muscle force, decreased trabecular bone mineral density and low prevalence of vertebral fractures. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1355–1363.
- Marzano F, Faienza MF, Caratozzolo MF, Brunetti G, Chiara M, Horner DS, et al. Pilot study on circulating miRNA signature in children with obesity born small for gestational age and appropriate for gestational age. *Pediatr Obes*. 2018; 13: 803–811. doi: 10.1111/ijpo.12439.
- Matute-Llorente A, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, Casajús Mallén JA. Effect of whole-body vibration therapy on health-related physical fitness in children and adolescents with disabilities: a systematic review. *J Adolesc Health* 2014; 54: 385–396.
- Nacci C, Leo V, De Benedictis L, Carratù MR, Bartolomeo N, Altomare M, et al. Elevated endothelin-1 (ET-1) levels may contribute to hypoadiponectinemia in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 683–693. doi: 10.1210/jc.2012-4119.
- Nellans KW, Kowalski E and Chung KC. The epidemiology of distal radius fractures. *Hand Clin* 2012; 28: 113–125.
- O'Sullivan S and Grey A. Adverse skeletal effects of drugs—beyond glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 12–22.
- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 Through 2013–2014. *J Am Med Assoc*. 2016; 315: 2292–2299. doi: 10.1001/jama.2016.6361.
- Piriyakhuntorn P, Tantiworawit A, Phimphilai M, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Impact of iron overload on bone remodeling in thalassemia. *Arch Osteoporos*. 2020; 15(1): 143.

doi: 10.1007/s11657-020-00819-z. PMID: 32929613.

Ronne MS, Heidemann M, Schou A, et al. Tracking of bone mass from childhood to puberty: a 7-year follow-up. The CHAMPS study DK. *OsteoporosInt* 2018; 29: 1843–1852.

Roy B, Curtis ME, Fears LS, Nahashon SN, Fentress HM. Molecular mechanisms of obesity-induced osteoporosis and muscle atrophy. *Front Physiol.* 2016; 7: 439. doi: 10.3389/fphys.2016.00439.

Saber LM, Mahran HN, Baghdadi HH, Al Hawsawi ZM. Interrelationship between bone turnover markers, calciotropic hormones and leptin in obese Saudi children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(22):4332–4343.

Sabhaney V, Boutis K, Yang G, Barra L, Tripathi R, Tran TT, et al. Bone fractures in children: is there an association with obesity? *J Pediatr.* 2014; 165: 313–318. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.006.

Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 270–274.

Senderovich, H. and A. Kosmopoulos, An Insight into the Effect of Exercises on the Prevention of Osteoporosis and Associated Fractures in High-risk Individuals. *Rambam Maimonides Med J* 2018; 9(1). - URL: <https://www.rmmj.org.il/userimages/782/o/PublishFiles/782Article.pdf> (accessed 30/10/2021).

Sillence D, Rimoin D. Classification of osteogenesis imperfecta. *The Lancet.* 1978; 311(8072): 1041–1042. – URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90763-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90763-8) (accessed 30/10/2021).

Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 223–233.

Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem.* 2017; 82: 1–46. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.005.

Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2017; 102: 709–757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.

Swärd P, Rosengren BE, Jehpsson L, Karlsson MK. Association between circulating furin levels, obesity and pro-inflammatory markers in children. *ActaPaediatr.* 2021; 110(6): 1863–1868. doi: 10.1111/apa.15774.

Thomas IH and DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *CurrOsteoporos Rep* 2016; 14: 1–9.

Trejo P and Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis Int* 2016; 27: 3427–3437.

Venken K, Callewaert F, Boonen S, et al. Sex hormones, their receptors and bone health. *OsteoporosInt* 2008; 19: 1517–1525.

Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1435–1443.

Ward LM, Ma J, Rauch F, et al. Musculoskeletal health in newly diagnosed children with Crohn's disease. *OsteoporosInt* 2017; 28: 3169–3177.

Ward LM, Weber DR, Munns CF, et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J ClinEndocrinolMetab* 2020; 105: 2088–2097.

Wong SC, Catto-Smith AG and Zacharin M. Pathological fractures in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 141–151.

Yu W, Zhong L, Yao L, Wei Y, Gui T, Li Z, Kim H, Holdreith N, Jiang X, Tong W, Dymant N, Liu XS, Yang S, Choi Y, Ahn J, Qin L. Bone marrow adipogenic lineage precursors promote osteoclastogenesis in bone remodeling and pathologic bone loss. *J Clin Invest.* 2021;131(2). doi: 10.1172/JCI140214.