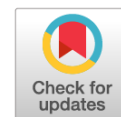


УДК 616.831-009.12-053.2-018.4-02(048.8)
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS634903>

Научный обзор



Особенности состояния костной ткани у детей с детским церебральным параличом.

Часть I. Этиологические аспекты. Обзор литературы

В.А. Новиков, В.В. Умнов, Д.С. Жарков, Д.В. Умнов, А.Р. Мустафаева, О.В. Барлова

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Период роста организма человека наиболее значим для развития костной ткани, так как именно в это время формируются размеры, форма и архитектура кости на фоне увеличивающегося веса тела и усиливающейся физической нагрузки. На фоне огромного количества патологических факторов основного заболевания (алиментарные, неврологические, гормональные, нагрузочные и физические) костная ткань у детей с церебральным параличом закономерно растет и развивается с отклонениями от нормы.

Цель — представление врачам — травматологам-ортопедам, неврологам и специалистам физической терапии современной обобщенной информации об особенностях состояния костной ткани у детей с церебральным параличом.

Материалы и методы. Проанализирована литература, посвященная проблеме состояния костной ткани у пациентов с детским церебральным параличом. Поиск данных проводили в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary без языковых ограничений, преимущественно отбирали работы, опубликованные за последние 20 лет.

Результаты. В последние 20 лет отмечается очевидная тенденция к увеличению количества исследований, посвященных детскому остеопорозу. Золотым стандартом определения минеральной плотности кости считают рентгеновскую двухэнергетическую абсорциометрию, но ее применение ограничено в детском возрасте и вызывает некоторые сложности. У детей связь между значениями минеральной плотности кости и риском переломов недостаточно хорошо изучена, что не позволяет говорить об остеопорозе только на основе денситометрических данных минеральной плотности кости. У пациентов с детским церебральным параличом снижен уровень витамина D и костной массы в процессе роста. Основными факторами, ассоциированными со снижением минеральной плотности кости у данной группы пациентов и выявленными нами в литературных источниках, являются нейроэндокринные причины в связи с задержкой роста на фоне поражения центральной нервной системы, алиментарные факторы, снижение концентрации кальция и витамина D, системное применение глюкокортикоидов, прием противоэpileптических препаратов, уменьшение двигательной активности пациентов, низкий уровень мышечной массы. Увеличение содержания витамина D в сыворотке крови не оказывает положительного влияния на костную массу, при этом увеличение концентрации кальция в сыворотке все же ассоциировано с увеличением минеральной плотности кости.

Заключение. Выявление и коррекция факторов, приводящих к снижению минеральной костной плотности у детей с церебральным параличом, могут улучшить здоровье костей у пациентов данной группы. Отсутствие связи между значениями минеральной плотности кости и риском переломов у детей с церебральным параличом не позволяет говорить об остеопорозе только на основе денситометрических данных минеральной плотности кости. Вероятно, существуют дополнительные факторы, приводящие к увеличению риска переломов костей у детей с церебральным параличом, требующие дальнейшего исследования.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; минеральная плотность кости; остеопороз; костная ткань; переломы костей.

Как цитировать

Новиков В.А., Умнов В.В., Жарков Д.С., Умнов Д.В., Мустафаева А.Р., Барлова О.В. Особенности состояния костной ткани у детей с детским церебральным параличом. Часть I. Этиологические аспекты. Обзор литературы // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 3. С. 377–388. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS634903>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS634903>

Review

Features of the state of bone tissue in children with cerebral palsy. Part 1. Etiological aspects. A literature review

Vladimir A. Novikov, Valery V. Umnov, Dmitry S. Zharkov, Dmitry V. Umnov,
Alina R. Mustafaeva, Olga V. Barlova

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The growth of the human body is the most significant period of development of the bone tissue, because it is during this period that the size, shape, and architectonics of bone are formed against the background of increasing body weight and increasing physical exertion. Considering a number of pathological factors of the underlying disease (alimentary, neurological, hormonal, stress, and physical), bone tissue in children with cerebral palsy grows and develops with deviations from the norm.

AIM: To present up-to-date generalized information about the features of bone tissue in children with cerebral palsy to orthopedic traumatologists, neurologists, and physical therapy specialists.

MATERIALS AND METHODS: Studies on the problem of bone tissue condition in patients with cerebral palsy were analyzed. Data published over the past 20 years were searched in the scientific databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, and eLibrary without language restrictions.

RESULTS: In the last 20 years, the number of studies about pediatric osteoporosis has increased. The gold standard for determining the level of bone mineral density is dual-energy X-ray absorptiometry. However, its use in children has presented some difficulties and limitations. In children, the relationship between bone mineral density values and the risk of fractures has not been well studied, which does not allow us to discuss about osteoporosis based on densitometric bone mineral density data alone. In patients with cerebral palsy, a decrease in bone mineral density and bone mass during growth was found. Previous studies showed that the main factors associated with a decrease in bone mineral density in this group of patients include neuroendocrine causes due to growth retardation against the background of CNS damage, alimentary factors, decreased calcium and vitamin D concentrations, systemic use of glucocorticoids, intake of antiepileptic drugs, decreased motor activity, and low muscle mass. Increasing serum vitamin D concentrations does not have a positive effect on bone mass, although increasing serum calcium concentrations is associated with an increase in bone mineral density.

CONCLUSIONS: Identifying and correcting factors leading to decreased bone mineral density in children with cerebral palsy can improve bone health in this group of patients. The absence of a relationship between bone mineral density values and the risk of fractures in children with cerebral palsy does not allow us to discuss about osteoporosis based only on bone mineral density densitometric data. There may be more factors leading to an increased risk of bone fractures in children with cerebral palsy that require further study.

Keywords: cerebral palsy; bone mineral density; osteoporosis; bone tissue; bone fractures.

To cite this article

Novikov VA, Umnov VV, Zharkov DS, Umnov DV, Mustafaeva AR, Barlova OV. Features of the state of bone tissue in children with cerebral palsy. Part 1. Etiological aspects. A literature review. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(3):377–388. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS634903>

Received: 07.08.2024

Accepted: 09.09.2024

Published online: 23.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — наиболее частая причина двигательных нарушений детского возраста. В настоящее время в мире насчитывается около 17 млн человек с ДЦП [1]. Несмотря на то что ДЦП — неврологическое непрогрессирующее заболевание, с течением времени на фоне роста ребенка начинают появляться, а потом и прогрессировать вторичные ортопедические осложнения заболевания. Осложнения эти проявляются не только формированием контрактур в суставах конечностей, вывихами в суставах или деформациями костей, но еще и нарушением прочности, размеров и архитектоники костной ткани.

Рост организма человека — это количественное увеличение массы органов и организма в целом за счет увеличения размеров тела и его частей, основу которого составляет изменение числа клеток, их свойств или их размеров [2]. Именно период роста наиболее значим для развития костной ткани, так как именно в этот период формируются размеры, форма и архитектура кости на фоне увеличивающегося веса тела и усиливающейся физической нагрузки. Внимание исследователей, занимающихся проблемой здоровья костной системы у детей, направлено на изучение накопления костной массы в период роста человека, а также выявление факторов, влияющих на данный процесс. Как известно, костная система начинает формироваться внутриутробно, а на момент рождения представлена частично минерализованной костной тканью, а частично еще хрящевыми элементами. Затем, по мере взросления, хрящевая ткань постепенно «окаменеет», увеличиваясь в размерах и плотности. Костная масса у человека достигает пика примерно к 30 годам [3]. В норме рост и гомеостаз костной ткани на протяжении жизни обеспечивают процессы ее моделирования и ремоделирования. Функционирование этих сложнейших механизмов зависит от целого ряда факторов: генетических, алиментарных, массы тела, физической активности, уровня кальция и витамина D в крови, факторов, приводящих к потере костной массы (эндокринные заболевания, синдромы поражения желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные заболевания, болезни почек). Если достижение пикового значения костной массы было замедленно в период взросления, то повышается риск развития остеопороза и переломов костей в более позднем возрасте [4]. У пациентов с ДЦП на фоне огромного количества патологических факторов основного заболевания (алиментарные, неврологические, гормональные, нагрузочные и физические) костная ткань закономерно растёт и развивается с отклонениями от нормы.

По нашему мнению, проблеме здоровья костей у пациентов с ДЦП в отечественной литературе уделено мало внимания. Изучение особенностей состояния костной ткани, а также факторов, влияющих на процесс накопления костной массы у пациентов с ДЦП, — важный аспект

не только в понимании этиопатогенеза вторичного остеопороза у таких пациентов, но и в разработке методов профилактики и лечения.

Цель — представление врачам — травматологам-ортопедам, неврологам и специалистам физической терапии современной обобщенной информации об особенностях состояния костной ткани и факторах, влияющих на ее развитие, у детей с церебральным параличом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обозначенная цель публикации реализована за счет поиска и изучения научной литературы, опубликованной преимущественно за последние 20 лет и посвященной проблеме состояния костной ткани у пациентов с ДЦП. При выборе источников литературы для последующего обобщения и анализа информации предпочтение отдавали публикациям в высокорейтинговых международных журналах, а также исследованиям с высоким уровнем доказательности. Поиск проводили по научным базам PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary без языковых ограничений и по ключевым словам: ДЦП, «минеральная плотность кости», «остеопороз», «костная ткань». С учетом широты изучаемой проблемы и разнообразия представленных в литературе данных для их анализа и структурирования был выбран принцип нарративного обзора, что позволило последовательно изложить основные факты, отражающие и наш взгляд на проблему.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Костную массу у человека в различные возрастные периоды в популяции исследуют с помощью неинвазивных методов, в основе которых лежит определение степени минерализации костей. Выделяют несколько методов, позволяющих установить минеральную плотность кости (МПК). Компьютерная томография и стандартное рентгенологическое исследование костной ткани служат только ориентировочными методами, которые указывают лишь на возможное снижение плотности костной ткани и остеопороз. Ультразвуковую денситометрию считают перспективным методом исследования, хотя и недостаточно специфичным, а также сильно зависящим от индивидуальных особенностей пациента. Количественная компьютерная денситометрия представляет перспективный метод и позволяет оценить не только МПК, но и изменение ее микроархитектоники.

Золотым стандартом на сегодняшний день является рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия (РДА), или денситометрия, хотя и ее применение ограничено в детском возрасте и вызывает определенные сложности [5]. Сложности эти обусловлены тем, что от возраста пациента зависят размер, форма и плотность костей, но на эти показатели влияют и прочие факторы, например, пол и этническая принадлежность [6]. Рекомендуют

МПК измерять на уровне позвоночника, а не на области бедра из-за доказательного снижения точности измерения на последнем, а также по причине меньшего количества нормативных данных по этому сегменту и трудностей с идентификацией костных ориентиров [7]. Стандартное отклонение для возраста (Z-показатели) рассчитывают путем сравнения значений МПК со справочными данными по оборудованию РДА от того же производителя. В настоящее время наиболее полными опубликованными нормативными данными обладают системы Hologic [8, 9], GE, Lunar [10, 11] и Norland [12]. Производители аппаратуры для РДА пишут, что выбор базы справочных данных имеет принципиальное значение для получения адекватного результата исследования, поскольку разные средние значения и стандартные отклонения будут влиять на Z-показатели МПК. В частности, отказ от использования гендерно-специфических справочных данных может привести к ошибочно низкой оценке МПК у мальчиков в подростковом возрасте, когда они физиологически отстают от девочек по срокам полового созревания [13].

Хронические или системные заболевания, такие как ДЦП, например, часто вызывают замедление костного роста и полового созревания, что может изменить ожидаемый состав тканей организма и тем самым усложнить интерпретацию данных РДА. Создать же специализированную справочную базу по детям с нейро-ортопедической патологией представляется невозможным ввиду выраженной ее гетерогенности. Именно поэтому получаемые при обследовании с помощью РДА пациентов с ДЦП данные по МПК можно использовать для принятия решений в клинической практике лишь косвенно.

Несмотря на все перечисленные выше сложности, РДА наиболее широко применяют для оценки МПК по причине скорости, точности, низкой лучевой нагрузки и доступных нормативных данных по детям [14–16].

В 2007 г. Международное общество клинической денситометрии опубликовало современное определение остеопороза и руководство по его диагностике у детей [17]. На основании этого руководства критерии диагностики остеопороза следующие: это сочетание сниженной МПК по данным РДА и наличие переломов в анамнезе. Однако, если у пожилых людей взаимосвязь между низкой МПК по данным РДА и риском переломов костей достаточно устойчива и поэтому результаты денситометрии можно использовать напрямую для диагностики остеопороза [4], то в педиатрической практике не все так однозначно. По критериям Всемирной организации здравоохранения снижение МПК у взрослых на $-2,5$ от стандарта уже определяют как остеопороз, который достоверно увеличивает риск переломов [18]. У детей связь между значениями МПК и риском переломов недостаточно хорошо изучена, что не позволяет говорить об остеопорозе только на основе денситометрических данных МПК [7]. У детей, так же как и у взрослых, существуют дополнительные факторы влияния на МПК и на риск переломов. К этим факторам

можно отнести генетические, лекарственные, алиментарные, эндокринные нарушения, дефицит подвижности и стадию полового созревания. Однако знание данных факторов не позволяет их применить в качестве диагностического критерия риска переломов.

Определение биохимических маркеров метаболизма костной ткани (уровня остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы и катепсина К) достаточно эффективный метод не только прогнозирования риска переломов у взрослых [19], но и мониторинга ответа на терапию [20]. Попытки использования этих параметров в детской практике оказались противоречивы из-за проблем в интерпретации результатов [21]. У детей концентрация маркеров костеобразования и резорбции гораздо выше, чем у взрослых, особенно в младенчестве, а также в раннем и среднем подростковом возрасте, когда рост, моделирование и ремоделирование костей наиболее активны [22]. В поисковой работе, в которой авторы сравнивали уровень костных маркеров в крови и размеры/плотность костной ткани по данным компьютерной томографии, описаны следующие результаты: величина показателей маркеров костеобразования обратно пропорциональна плотности кости и не коррелирует с размером кости, а маркеры резорбции характеризуются обратной корреляцией с размерами и объемом костной ткани [23]. Как и у взрослых, у детей уровень костных маркеров варьирует в зависимости от времени суток и приема пищи, что еще больше осложняет применение такого типа метода диагностики в педиатрии. У детей необходимо дополнительно вносить поправку на возраст, пол, рост и стадию полового созревания. Кроме того, межиндивидуальная и внутрииндивидуальная изменчивость показателей костных маркеров ограничивает ценность единовременных измерений и не позволяет на основании их принимать клинические решения [21]. Конечно, костные маркеры могут быть полезны в педиатрических исследованиях для мониторинга динамики состояния костной ткани в ответ на применение фармакологических препаратов, но их ценность в клинической практике с целью определения качества костной ткани достаточно сомнительна [4, 22]. Однако лабораторные показатели возможно использовать для исключения других форм и причин остеопороза.

Внешние факторы, такие как характер питания, физическая и осевая нагрузка, значимо влияют на формирующийся скелет ребенка [24, 25], а также на процесс его ремоделирования, начинающийся преимущественно после окончания костного роста [26, 27].

Сложности с кормлением, особенно у пациентов с тяжелыми формами ДЦП, достаточно распространены и часто служат причиной низкого веса ребенка, а также дефицита питательных веществ [28], поэтому нарушение пищевого статуса напрямую связано с ухудшением состояния костей у детей с церебральным параличом. К алиментарным нарушениям могут приводить сложности вскармливания ребенка в результате нарушений

жевания и глотания (дискоординация деятельности мышц губ, языка, нёба и глотки), замедленное развитие в результате повреждения мозговых центров, обеспечивающих питание и рост (гипоталамические центры), зубной кариес/гипоплазия эмали и другие стоматологические проблемы, несоответствие пищевых привычек индивидуальному расходу энергии, дефицит минеральных веществ, вызванных хроническим приемом противосудорожных препаратов [29]. Недостаточное потребление пищи приводит к дефициту макро- и микронутриентов, в том числе влияющих на состояние костной системы. В классических исследованиях всегда присутствовала взаимосвязь таких показателей адекватного питания, как рост, вес пациента и толщина подкожной складки с МПК [30].

Информация о положительном влиянии Ca^{++} и витамина D на процесс образования костной массы, достижение ее пика и уровень МПК достаточно широко представлена в научной литературе. Так, практически во всех исследованиях отмечают, что увеличение потребления кальция с пищей повышает МПК всех оцениваемых отделов скелета. Однако выводы метаанализа 2015 г. по влиянию приема препаратов Ca^{++} на костную плотность [31] следующие: увеличение потребления кальция из пищевых источников повышает МПК на такую же величину, как и увеличение от добавок кальция. В каждом случае рост показателя небольшой (1–2 %) и непрогрессивный, с незначительным дальнейшим влиянием на МПК через год. Анализ подгрупп показал, что, исходя из клинически значимых исходных характеристик, при увеличении потребления кальция не стоит рассчитывать на достоверное снижение частоты переломов.

Наибольшее количество научных статей по изучаемой тематике посвящено влиянию витамина D на показатели костной плотности. Несмотря на то что к настоящему времени документально подтверждена широкая популяционная распространенность дефицита витамина D, однозначной оценки дефицита витамина D именно у пациентов с ДЦП в сравнении с общепопуляционными показателями нам обнаружить не удалось.

Большая часть научных работ ограничена данными перекрестных исследований. В исследовании случай – контроль, проведенном в Индии в 2017 г. [32], сообщалось о недостаточности витамина D у 61 % пациентов с ДЦП, а дефицит витамина D выявлен у 32 %. A. Seth и соавт. [33] приводят данные о дефиците витамина D у 60 % детей с церебральным параличом, V. Toorchiadeh и соавт. указывают на дефицит у 44,6 % детей [34], а поперечное исследование, проведенное в Турции в 2021 г. [35], показало, что группы пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D практически одинаковы: 28,8 и 22,6 % соответственно. C. Le Roy и соавт. [36] указывает на иные пропорции распределения в своем исследовании: почти у половины (47,8 %) пациентов с ДЦП обнаружена недостаточность витамина D, а у одной трети (30,4 %) диагностирован его дефицит.

Одной из основных причин различий в данных распространенности может быть гетерогенность исследуемой группы пациентов, а также несоответствия в определениях недостаточности и дефицита витамина D. Например, P. Akpinar и соавт. [35] за дефицит витамина D в сыворотке крови принимали его показатель ≤ 12 нмоль/л, а уровень в диапазоне 12–20 нмоль/л считали недостаточным, в то же время A. Seth [33] недостаточным уровнем витамина D считали показатель уже от 25–50 нмоль/л.

Влияние витамина D на показатели МПК также неоднозначно. Во множестве статей подчеркивается важность витамина D для нормального состояния костной ткани и, следовательно, для снижения риска патологических переломов костей [32–37]. M. Jekovec-Vrhovsek и соавт. [38] приводят данные, что при приеме витамина D и препаратов кальция в группе детей с церебральным параличом уровня GMFCS IV–V, страдающих эпилепсией, МПК значительно увеличилась в течение 9-месячного периода. Этот эффект наблюдался, несмотря на то что соматический и двигательный статус пациентов оставался прежним. При этом дети из контрольной группы, не получавшие терапии витамином D и кальцием, продолжали терять костную массу.

Параллельно с этими данными существуют исследования, демонстрирующие, что препараты, активирующие костный анаболизм или представляющие субстраты костеобразования (кальций, витамин D), не приводят к нормализации МПК у пациентов с ДЦП [39]. Эти выводы нашли отражение и в последних обзорных публикациях о влиянии витамина D на МПК: большинство исследований, касающихся влияния витамина D отдельно или в комбинации с кальцием на здоровье костной системы, были противоречивы. Корреляции, наблюдаемые в проспективных когортных исследованиях и исследованиях типа случай – контроль, были слабыми и редко подтверждались результатами рандомизированных контролируемых испытаний. Четкая зависимость доза – эффект между потреблением витамина D и состоянием костной ткани прослеживалась редко. Хотя общее количество современных исследований на эту тему очень велико, трудно делать какие-либо однозначные заявления на основе доступных данных относительно связи концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, приема добавок витамина D, кальция или комбинации обоих питательных веществ с костной плотностью [40, 41].

Таким образом, убедительных данных о положительном влиянии витамина D у данной группы пациентов на МПК мы не обнаружили. Тем не менее, терапия остеопороза в детском возрасте основана на применении витамина D.

Достаточно перспективно выглядят работы, в которых изучали взаимосвязь между витамином D и инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) у пациентов с ДЦП [42]. IGF-1 — гормоноподобный пептид, синтезируемый в печени и мышцах в ответ на действие соматотропного

гормона. IGF-1 стимулирует активность остеобластов, увеличивает канальцевую резорбцию фосфора и усиливает синтез активной формы витамина D почками [42]. У пациентов с ДЦП поражение центральной нервной системы может приводить к нарушению синтеза соматотропного гормона и выработке IGF-1. H. Nasiff и соавт. установили, что уровни IGF-1 и МПК снижаются пропорционально уменьшению двигательных возможностей пациента. IGF-1 положительно коррелирует с уровнем сывороточного витамина D и МПК. У пациентов с ДЦП уровня GMFCS IV–V или принимающих противосудорожные препараты наивысший риск низкой МПК и низкого уровня IGF-1. В части подобных исследований увеличение дозы витамина D обеспечивало повышение IGF-1 и увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в проксимальном отделе бедра. Наоборот, в других исследованиях витамин D повышал плотность проксимального отдела бедренной кости [39].

Хронический или длительный прием лекарственных препаратов может оказывать как положительный, так и отрицательный эффект на состояние костной ткани ребенка. Положительным эффектом могут обладать описанные ранее препараты кальция или витамина D, а также препараты, улучшающие абсорбцию необходимых нутриентов в кишечнике. Отрицательное действие в первую очередь оказывают стероидные препараты. Хроническое их применение приводит к крайне негативным последствиям для МПК у пациентов любого возраста [43]. У пациентов с ДЦП глюкокортикоиды назначают системно для лечения бронхолегочной дисплазии, а также некоторых форм эпилепсии. Длительное использование препаратов — ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы обуславливает мальабсорбцию питательных веществ и повышает риск снижения костной плотности и развития переломов [44]. Подобное действие описано и у алюминий-содержащих антацидов, которые в кишечнике связываются с фосфором и нарушают его абсорбцию. Данные препараты широко применяют у детей с церебральным параличом с целью лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Однако, обсуждая влияние препаратов на костную плотность в рамках церебрального паралича, основное внимание необходимо уделять противосудорожным препаратам, так как у детей с церебральным параличом эпилептиформная активность головного мозга встречается значительно чаще, чем в общей популяции.

Результаты исследований, посвященных влиянию противосудорожных препаратов на кости у детей, противоречивы. А.М. Раск в 2011 г. опубликовал работу, в которой объяснил предполагаемое отрицательное воздействие некоторых противосудорожных препаратов на состояние костной ткани за счет повышенной индукции экспрессии сур24 (входящего в суперсемейство цитохрома р450), что может вызывать инактивацию витамина D [45]. Эти результаты подтверждены другими исследователями, которые сообщают, что некоторые

противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и вальпроевая кислота) отрицательно влияют на метаболизм витамина D [46].

В обзоре литературы, посвященном этому вопросу, включавшем поперечные, когортные рандомизированные контролируемые исследования, а также исследования случай — контроль, был сделан вывод, что применение карбамазепина и вальпроевой кислоты связано со снижением МПК [47]. В этой же публикации отмечено, что политерапия противосудорожными препаратами хуже влияет на МПК, чем монотерапия. При этом существуют и исследования, демонстрирующие отсутствие какого-либо воздействия противосудорожных препаратов на состояние костной ткани [46].

Хотя опубликовано множество исследований, указывающих на прямую зависимость между эпилепсией, остеопорозом и повышенной частотой переломов у пациентов с ДЦП [48], невозможно изолированно оценить непосредственное влияние противосудорожных препаратов на частоту переломов, так как у большинства пациентов, страдающих эпилепсией, отмечены и прочие факторы развития остеопороза и низкоэнергетических переломов (алиментарные факторы, низкая двигательная активность, повышенный риск травмы). Проанализировав популяционные данные, G. Linton и соавт. пришли к выводу, что эпилепсия у пациентов с ДЦП уровня GMFCS IV–V повышает частоту переломов в 7 раз [49], при этом такая взаимосвязь у людей с более легкими формами ДЦП не обнаружена [50].

Важный фактор, влияющий на костную массу, — двигательная активность пациента. Снижение физической и осевой нагрузки у детей с церебральным параличом приводит к тому, что форма, длина и масса костей у них значительно отличаются от сверстников [51]. Например, J. Krick и соавт. приводят данные, демонстрирующие прогрессию дефицита роста и веса у пациентов с ДЦП по мере их взросления: по сравнению со здоровыми сверстниками они были на 5 % ниже в возрасте 2 лет и уже более чем на 10 % ниже в возрасте 8 лет [52]. Эти же авторы обнаружили взаимосвязь двигательной активности пациента и состояния костной ткани: средняя длина исследуемых костей у пациентов с уровнем GMFCS IV–V была на 16 % меньше, чем у пациентов с уровнем GMFCS III. Однако в клинической практике рост пациента большого значения не имеет, хотя и может косвенно указывать на общее снижение костной массы.

При уменьшении двигательной активности пропорционально повышаются риски костной травмы, так как физическая нагрузка увеличивает МПК [53, 54], однако степень ее влияния и необходимые минимальные нормы для пациентов с ДЦП просчитать невозможно.

R.C. Henderson и соавт. в 2002 г. опубликовали данные о снижении МПК в среднем на 1,8 SD у пациентов с ДЦП уровня GMFCS III и на 3,8 у детей уровня GMFCS IV–V [55]. Авторы заключили, что постоянная сниженная активность

ребенка приводит к уменьшению МПК в дистальном отделе бедренной кости.

В популяционном исследовании G. Linton и соавт. [49] отмечают, что частота и характер переломов у самостоятельно передвигающихся пациентов с ДЦП (GMFCS I–III) не отличаются от таковых у здоровых детей. Похожие данные приводят и исследователи из Дании [48]. У пациентов с ДЦП с выраженными двигательными нарушениями (GMFCS IV–V) риск переломов выше: например, по данным Daniel G. Whitney и соавт. [56], у мужчин с ДЦП этот риск выше в 2,9–5,6 раза по сравнению со здоровыми людьми. Приводимые в литературе данные выглядят достаточно логично, так как общая физическая активность снижается пропорционально уровню двигательной активности пациента. У пациентов с ДЦП уровня GMFCS III–V физическая активность на 70–80 % ниже, чем у их неврологически здоровых сверстников [27, 57].

Мышцы играют очень важную роль в росте костей. В 1997 г. Н.М. Frost предположил, что сократительная сила мышц больше влияет на состояние костной ткани, чем осевая нагрузка [58], и назвал этот процесс «механостатом». Используя этот термин, в 60-х годах XX в. Н. Frost развил идею J. Wolff, считавшего, что «форма кости определяется ее механической функцией». Н. Frost описал механизм, за счет которого механическая нагрузка влияет на структуру кости, изменяя ее массу и архитектуру для обеспечения такой конструкции, которая выдерживает типичные и регулярные нагрузки при самом минимальном и экономичном расходовании энергии и структурного материала. Поскольку изменения в скелете происходят за счет баланса процессов роста кости и ее резорбции, «механостат» моделирует воздействия на скелет с помощью этих процессов через эффекторные клетки: остециты, остеобласты и остеокласты. Это предположение было подтверждено другими учеными [59–61], доказавшими положительную корреляционную связь между состоянием мышечной и костной ткани. J. Noble и соавт. выявили у пациентов с ДЦП в возрасте от 10 до 23 лет положительную взаимосвязь между объемом мышц бедра и прочностью бедренной кости, притом что такой взаимосвязи на голени им обнаружить не удалось [62].

Очевидно, что влияние мышц на состояние костей осуществляется не только биомеханически, за счет «механостата», но еще и на гормональном уровне, при этом мышца действует как эндокринный орган, который помогает регулировать метаболизм костей. Эта регуляция происходит на уровне цитокинов, включая IGF-1 и остеоинектин [63]. Поскольку у людей с ДЦП достоверно снижен объем мышечной массы и увеличена жировая инфильтрация мышц [64, 65], встречаются работы, посвященные влиянию жировой ткани на МПК. Нами найдены исследования, в которых низкий уровень циркулирующего в крови витамина D объясняют повышенным ожирением и связанными с ним кардиометаболическими факторами риска и патологиями, включая сахарный диабет [66–68].

При этом считают, что ожирение у неврологически здоровых детей и подростков приводит к улучшению показателей МПК, но авторы исследований, указывающих на такую корреляцию, связывают это с активацией роста мышечной массы на фоне увеличения общей массы тела [69], чего не происходит при ДЦП. Вследствие того что ожирение у пациентов с ДЦП встречается не так часто, как при некоторых других нейро-ортопедических патологиях, например при *spina bifida*, а также с учетом достаточно неоднозначных выводов в научной литературе, рассматривать этот фактор в клинической работе в настоящее время нецелесообразно.

Помимо вышеперечисленных факторов, влияющих на состояние костной ткани, можно выделить множество дополнительных, неспецифичных для пациентов с ДЦП: генетические, эндокринный статус (дефицит гормона роста, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, глюкокортикоидный остеопороз), синдромы поражения желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Крона, нервная анорексия), аутоиммунные заболевания (характеризуются гиперактивностью провоспалительных факторов — интерлейкина 1, интерлейкина 6, цитокинов, фактора некроза опухоли 1, которые являются активаторами остеокластогенеза), заболевания почек (при хронической почечной недостаточности увеличивается содержание фактора роста фибробластов 23, что подавляет их дифференцировку и может приводить к развитию остеопороза, а почечный канальцевый ацидоз характеризуется гиперхлоремическим ацидозом). При избыточном количестве ионов водорода для компенсации ацидоза активируются остеокласты, мобилизирующие из костной ткани кальций, что также обуславливает потерю костной массы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение костной плотности — важная клиническая проблема для пациентов с ДЦП. Остеопороз не только усиливает прогрессирование костных деформаций на фоне роста ребенка, но и может приводить к низкоэнергетическим переломам, тем самым радикально снижая двигательные перспективы пациента и его качество жизни. С учетом мультифакторности развития остеопороза у таких детей адекватным методом профилактики может быть только одновременная и постоянная коррекция всех этиологических причин. Комбинированное применение препаратов, активизирующих костный анаболизм или служащих его субстратом (кальций, витамин D), и препаратов, подавляющих остеорезорбцию (в частности, бисфосфонатов), контроль за двигательной активностью и регулярная вертикальная нагрузка, соблюдение принципов многоуровневой одномоментной хирургии и применение специализированных металлоконструкций для остеосинтеза — все это вместе позволяет минимизировать негативные последствия остеопороза у пациентов с ДЦП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование научных и научно-технических проектов образовательных и научных организаций, расположенных на территории Санкт-Петербурга, выполняемых совместно с организациями Республики Беларусь на основании заключенного договора от 20.12.2023 № 23-РБ-05-31 по проекту «Разработка устройства для металлоостеосинтеза бедренной кости после корригирующей надмыщелковой остеотомии бедренной кости в условиях снижения костной плотности».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., et al. Cerebral palsy // *Nat Rev Dis Primers*. 2016. Vol. 2. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- Самусев Р.П., Зубарева Е.В., Рудаскова Е.С. Возрастная морфология. Волгоград: ВГАФК, 2016. 320 с. EDN: XYHNWP
- Heaney R.P., Abrams S., Dawson-Hughes B., et al. Peak bone mass // *Osteoporos Int*. 2000. Vol. 11, N 12. P. 985–1009. doi: 10.1007/s001980070020
- Bachrach L.K. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population // *Endocr Pract*. 2007. Vol. 13, N 5. P. 513–520. doi: 10.4158/EP.13.5.513
- Weber D.R., Boyce A., Gordon C., et al. The Utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: 2019 ISCD official position // *J Clin Densitom*. 2019. Vol. 22, N 4. P. 567–589. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.002
- Ward L.M., Weber D.R., Munns C.F., et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents // *J Clin Endocrinol Metab*. 2020. Vol. 105, N 5. P. e2088–e2097. doi: 10.1210/clinem/dgzz294
- Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children // *J Clin Densitom*. 2004. Vol. 7, N 1. P. 17–26. doi: 10.1385/jcd.7.1:17
- Kalkwarf H.J., Zemel B.S., Gilsanz V., et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. Vol. 92, N 6. P. 2087–2099. doi: 10.1210/jc.2006-2553
- Ward K.A., Ashby R., Roberts S.A., et al. UK reference data for the Hologic QDR Discovery dual energy x-ray absorptiometry scanner in healthy children and young adults aged 6–17 years // *Arch Dis Child*. 2007. Vol. 92, N 1. P. 53–59. doi: 10.1136/adc.2006.097642
- Crabtree N.J., Kibirige M.S., Fordham J.N., et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease // *Bone*. 2004. Vol. 35, N 4. P. 965–972. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.009
- Horlick M., Wang J., Pierson R.N., et al. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dualenergy x-ray absorptiometry among children and adolescents // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, N 3. P. e337–e345. doi: 10.1542/peds.2004-0301
- Zanchetta J.R., Plotkin H., Alvarez Filgueira M.L. Bone mass in children: normative values for the 2–20-year-old population // *Bone*. 1995. Vol. 16, N 4. P. 393S–399S. doi: 10.1016/8756-3282(95)00082-o
- Leonard M.B., Probert K.J., Zemel B.S., et al. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data; potential for misdiagnosis of osteopenia // *J Pediatr*. 1999. Vol. 135, N 2. P. 182–188. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70020-x
- Bachrach L.K. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents // *Endocrinol Metab Clin N Amer*. 2005. Vol. 34, P. 3. P. 521–535. doi: 10.1016/j.ecl.2005.04.001
- Specker B.L., Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations // *J Pediatr*. 2005. Vol. 146, N 6. P. 726–731. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.02.002
- Fewtrell M.S., Gordon I., Blasson L., et al. Dual x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine in a clinical paediatric setting: does the method of size-adjustment matter? // *Bone*. 2005. Vol. 37, N 3. P. 413–419. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.028
- Lewiecki E.M., Gordon C.M., Baim S., et al. Special report on the 2007 adult and pediatric position development conferences of the International Society for Clinical Densitometry // *Osteoporos Int*. 2008. Vol. 19, N 10. P. 1369–1378. doi: 10.1007/s00198-008-0689-9
- Kanis J.A., Oden A., Johnell O., et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // *Osteoporos Int*. 2007. Vol. 18, N 8. P. 1033–1046. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y
- Miller P.D. Bone density and markers of bone turnover in predicting fracture risk and how changes in these measures predict fracture risk reduction // *Curr Osteoporos Rep*. 2005. Vol. 3, N 3. P. 103–110. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6
- Bonnick S.L., Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? // *Am J Med*. 2006. Vol. 119, N 4. P. S25–S31. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.12.020
- Schonau E., Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism—problems and perspectives in paediatrics // *Horm Res*. 1997. Vol. 48, N 5. P. 50–59. doi: 10.1159/000191329
- Rauchenzauner M., Schmid A., Heinz-Erian P., et al. Sex and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. Vol. 92, N 2. P. 443–449. doi: 10.1210/jc.2006-1706
- Mora S., Pitukcheewanont P., Kaufman F.R., et al. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development // *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14, N 10. P. 1664–1671. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1664
- Parfitt A.M. The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity // *Osteoporos Int*. 1994. Vol. 4, N 6. P. 382–398. doi: 10.1007/BF01622201

25. Каладзе Н.Н., Урсина Е.О. Характеристика структурно-функционального состояния костной ткани и минерального обмена у детей, больных церебральным параличом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2017. Т. 23, № 3. С. 50–57. EDN: NRFDXN
26. Bonewald L.F., Johnson M.L. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling // *Bone*. 2008. Vol. 42, N 4. P. 606–615. doi: 10.1016/j.bone.2007.12.224
27. Johnson D.L., Miller F., Subramanian P., et al. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy // *J Pediatr*. 2009. Vol. 154, N 5. P. 715–720. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.046
28. Fung E.B., Samson-Fang L., Stallings V.A., et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy // *J Am Diet Assoc*. 2002. Vol. 102, N 3. P. 361–373. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90084-2
29. Herrera-Anaya E., Angarita-Fonseca A., Herrera-Galindo V.M., et al. Association between gross motor function and nutritional status in children with cerebral palsy: a cross-sectional study from Colombia // *Dev Med Child Neurol*. 2016. Vol. 58, N 9. P. 936–941. doi: 10.1111/dmnc.13108
30. Henderson R.C., Lin P.P., Greene W.B. Bone-mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy // *J Bone Joint Surg Am*. 1995. Vol. 77, N 11. P. 1671–1681. doi: 10.2106/00004623-199511000-00005
31. Tai V., Leung W., Grey A., et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2015. Vol. 35. doi: 10.1136/bmj.h4183
32. Manohar S., Gangadaran R.P. Vitamin D status in children with cerebral palsy // *Int J Contemp Pediatr*. 2017. Vol. 4, N 2. P. 615–619. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20170719
33. Seth A., Aneja S., Singh R., et al. Effect of impaired ambulation and anti-epileptic drug intake on vitamin D status of children with cerebral palsy // *Paediatr Int Child Health*. 2017. Vol. 37, N 3. P. 193–198. doi: 10.1080/20469047.2016.1266116
34. Toopchizadeh V., Barzegar M., Masoumi S., et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in cerebral palsy a study in North-West of Iran // *Iran J Child Neurol*. 2018. Vol. 12, N 2. P. 25–32.
35. Akpinar P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? // *North Clin Istanb*. 2018. Vol. 5, N 4. P. 341–347. doi: 10.14744/nci.2017.09581
36. Le Roy C., Barja S., Sepúlveda C., et al. Vitamin D and iron deficiencies in children and adolescents with cerebral palsy. Deficiencia de vitamina D y de hierro en niños y adolescentes con parálisis cerebral // *Neurologia (Engl Ed)*. 2021. Vol. 36, N 2. P. 112–118. doi: 10.1016/j.nrl.2017.11.005
37. Leonard M., Dain E., Pelc K., et al. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity // *Arch Pediatr*. 2020. Vol. 27, N 2. P. 95–103. doi: 10.1016/j.arcped.2019.11.003
38. Jekovec-Vrhovsek M., Kocijancic A., Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care // *Dev Med Child Neurol*. 2000. Vol. 42, N 6. P. 403–405.
39. Tosun A., Erisen Karaca S., Unuvar T., et al. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy // *Childs Nerv Syst*. 2017. Vol. 33, N 1. P. 153–158. doi: 10.1007/s00381-016-3258-0
40. Newberry S.J., Chung M., Shekelle P.G., et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes (update) // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2014. N. 217. P. 1–929. doi: 10.23970/AHRQEPERTA217
41. Chung M., Balk E.M., Brendel M., et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009. N. 183. P. 1–420.
42. Nazif H., Shatla R., Elsayed R., et al. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy // *Childs Nerv Syst*. 2017. Vol. 33, N 4. P. 625–630. doi: 10.1007/s00381-017-3346-9
43. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // *Endocrine*. 2018. Vol. 61, N 1. P. 7–16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2
44. Ito T., Jensen R.T. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium // *Curr Gastroenterol Rep*. 2010. Vol. 12, N 6. P. 448–457. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0
45. Pack A.M. Genetic variation may clarify the relationship between epilepsy, antiepileptic drugs, and bone health // *Eur J Neurol*. 2011. Vol. 18, N 1. P. 3–4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03137.x
46. Anwar Md.J., Radhakrishna K.V., Vohora D. Phenytoin and sodium valproate but not levetiracetam induce bone alterations in female mice // *Can J Physiol Pharmacol*. 2014. Vol. 92, N 6. P. 507–511. doi: 10.1139/cjpp-2013-0504
47. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy // *Paediatr Drugs*. 2015. Vol. 17, N 2. P. 141–150. doi: 10.1007/s40272-014-0115-z
48. Granild-Jensen J.B., Pedersen A.B., Kristiansen E.B., et al. Fracture rates in children with cerebral palsy: a Danish, nationwide register-based study // *Clin Epidemiol*. 2022. Vol. 14. P. 1405–1414. doi: 10.2147/CLEP.S381343
49. Linton G., Häggglund G., Czuba T., et al. Epidemiology of fractures in children with cerebral palsy: a Swedish population-based registry study // *BMC Musculoskelet Disord*. 2022. Vol. 23, N 1. P. 862. doi: 10.1186/s12891-022-05813-9
50. Wort U.U., Nordmark E., Wagner P., et al. Fractures in children with cerebral palsy: a total population study // *Dev Med Child Neurol*. 2013. Vol. 55, N 9. P. 821–826. doi: 10.1111/dmnc.12178
51. Modlesky C.M., Subramanian P., Miller F. Underdeveloped trabecular bone microarchitecture is detected in children with cerebral palsy using high-resolution magnetic resonance imaging // *Osteoporosis Int*. 2008. Vol. 19, N 2. P. 169–176. doi: 10.1007/s00198-007-0433-x
52. Krick J., Murphymiller P., Zeger S., et al. Pattern of growth in children with cerebral palsy // *J Am Diet Assoc*. 1996. Vol. 96, N 7. P. 680–685. doi: 10.1016/s0002-8223(96)00188-5
53. Manske S.L., Lorincz C.R., Zernicke R.F. Bone health: part 2, physical activity // *Sports Health*. 2009. Vol. 1, N 4. P. 341–346. doi: 10.1177/1941738109338823
54. Iwamoto J. A role of exercise and sports in the prevention of osteoporosis // *Clin Calcium*. 2017. Vol. 27, N 1. P. 17–23.
55. Henderson R.C., Lark R.K., Gurka M.J., et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, N 1. P. 5. doi: 10.1542/peds.110.1.e5
56. Whitney D.G., Hurvitz E.A., Caird M.S. Critical periods of bone health across the lifespan for individuals with cerebral palsy: informing clinical guidelines for fracture prevention and monitoring // *Bone*. 2021. Vol. 150. doi: 10.1016/j.bone.2021.116009
57. Modlesky C.M., Kanoff S.A., Johnson D.L., et al. Evaluation of the femoral midshaft in children with cerebral palsy using magnetic

resonance imaging // *Osteoporosis Int.* 2009. Vol. 20, N 4. P. 609–615. doi: 10.1007/s00198-008-0718-8

58. Frost H.M. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm // *J Bone Miner Res.* 1997. Vol. 12, N 10. P. 1539–1546. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1539

59. Bajaj D., Allerton B.M., Kirby J.T., et al. Muscle volume is related to trabecular and cortical bone architecture in typically developing children // *Bone.* 2015. Vol. 81. P. 217–227. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.014

60. Lebrasseur N.K., Achenbach S.J., Melton L.J. 3rd, et al. Skeletal muscle mass is associated with bone geometry and microstructure and serum insulin-like growth factor binding protein-2 levels in adult women and men // *J Bone Miner Res.* 2012. Vol. 27, N 10. P. 2159–2169. doi: 10.1002/jbmr.1666

61. Schoenau E., Neu C.M., Mokov E., et al. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. Vol. 85, N 3. P. 1095–1098. doi: 10.1210/jcem.85.3.6451

62. Noble J.J., Fry N., Lewis A.P., et al. Bone strength is related to muscle volume in ambulant individuals with bilateral spastic cerebral palsy // *Bone.* 2014. Vol. 66. P. 251–255. doi: 10.1016/j.bone.2014.06.028

63. Cianferotti L., Brandi M.L. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects // *Endocrine.* 2014. Vol. 45, N 2. P. 165–177. doi: 10.1007/s12020-013-0026-8

64. Modlesky C.M., Cavaiola M.L., Smith J.J., et al. A DXA-based mathematical model predicts midthigh muscle mass from magnetic resonance imaging in typically developing children but not in those with quadriplegic cerebral palsy // *J Nutr.* 2010. Vol. 140, N 12. P. 2260–2265. doi: 10.3945/jn.110.126219

65. Whitney D.G., Singh H., Miller F., et al. Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy // *Bone.* 2017. Vol. 94. P. 90–97. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.005

66. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357, N 3. P. 266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553

67. Chu M.P., Alagiakrishnan K., Sadowski C. The cure of ageing: vitamin D — magic or myth? // *Postgrad Med J.* 2010. Vol. 86, N 1020. P. 608–616. doi: 10.1136/pgmj.2010.101121

68. Gariballa S., Yasin J., Alessa A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation with or without calcium in community-dwelling vitamin D deficient subjects // *BMC Musculoskelet Disord.* 2022. Vol. 23, N 1. P. 415. doi: 10.1186/s12891-022-05364-z

69. Leonard M.B., Shults J., Wilson B.A., et al. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions // *Am J Clin Nutr.* 2004. Vol. 80, N 2. P. 514–523. doi: 10.1093/ajcn/80.2.514

REFERENCES

1. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2. doi: 10.1038/nrdp.2015.82

2. Samusev RP, Zubareva EV, Rudaskova ES. *Age morphology.* Volgograd: VGAFK, 2016. 320 p. (In Russ.) EDN: XYHNWP

3. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000;11(12):985–1009. doi: 10.1007/s001980070020

4. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract.* 2007;13(5):513–520. doi: 10.4158/EP.13.5.513

5. Weber DR, Boyce A, Gordon C, et al. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):567–589. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.002

6. Ward LM, Weber DR, Munns CF, et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2088–e2097. doi: 10.1210/clinem/dgz294

7. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom.* 2004;7(1):17–26. doi: 10.1385/jcd.7.1:17

8. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2087–2099. doi: 10.1210/jc.2006-2553

9. Ward KA, Ashby R, Roberts SA, et al. UK reference data for the Hologic QDR Discovery dual energy x-ray absorptiometry scanner in healthy children and young adults aged 6–17 years. *Arch Dis Child.* 2007;92(1):53–59. doi: 10.1136/adc.2006.097642

10. Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone.* 2004;35(4):965–972. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.009

11. Horlick M, Wang J, Pierson RN, et al. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dualenergy x-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(3):337–345. doi: 10.1542/peds.2004-0301

12. Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2–20-year-old population. *Bone.* 1995;16(4):393S–399S. doi: 10.1016/8756-3282(95)00082-o

13. Leonard MB, Probert KJ, Zemel BS, et al. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data; potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr.* 1999;135(2):182–188. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70020-x

14. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Amer.* 2005;34(3):521–535. doi: 10.1016/j.ecl.2005.04.001

15. Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr.* 2005;146(6):726–731. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.02.002

16. Fewtrell MS, Gordon I, Biassoni L, et al. Dual x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine in a clinical paediatric setting: does the method of size-adjustment matter? *Bone.* 2005;37(3):413–419. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.028

17. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1369–1378. doi: 10.1007/s00198-008-0689-9

18. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033–1046. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y

19. Miller PD. Bone density and markers of bone turnover in predicting fracture risk and how changes in these measures predict fracture risk reduction. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3(3):103–110. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6

20. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med.* 2006;119(4):S25–S31. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.12.020
21. Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism—problems and perspectives in paediatrics. *Horm Res.* 1997;48(5):50–59. doi: 10.1159/000191329
22. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):443–449. doi: 10.1210/jc.2006-1706
23. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, et al. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res.* 1999;14(10):1664–1671. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1664
24. Parfitt AM. The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):382–398. doi: 10.1007/BF01622201
25. Kaladze NN, Ursina EO. Characteristics of the structural-functional state of bone tissue and mineral exchange in children, patients with cerebral paralysis. *Herald of physiotherapy and health resort therapy.* 2017;23(3):50–57. EDN: NRRFDXN
26. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008;42(4):606–615. doi: 10.1016/j.bone.2007.12.224
27. Johnson DL, Miller F, Subramanian P, et al. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy. *J Pediatr.* 2009;154(5):715–720. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.046
28. Fung EB, Samson-Fang L, Stallings VA, et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(3):361–373. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90084-2
29. Herrera-Anaya E, Angarita-Fonseca A, Herrera-Galindo VM, et al. Association between gross motor function and nutritional status in children with cerebral palsy: a cross-sectional study from Colombia. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(9):936–941. doi: 10.1111/dmcn.13108
30. Henderson RC, Lin PP, Greene WB. Bone-mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(11):1671–1681. doi: 10.2106/00004623-199511000-00005
31. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;35. doi: 10.1136/bmj.h4183
32. Manohar S, Gangadaran RP. Vitamin D status in children with cerebral palsy. *Int. J Contemp Pediatr.* 2017;4:615. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20170719
33. Seth A, Aneja S, Singh R, et al. Effect of impaired ambulation and anti-epileptic drug intake on vitamin D status of children with cerebral palsy. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(3):193–198. doi: 10.1080/20469047.2016.1266116
34. Toopchizadeh V, Barzegar M, Masoumi S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in cerebral palsy a study in North-West of Iran. *Iran J Child Neurol.* 2018;12(2):25–32.
35. Akpinar P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? *North Clin Istanb.* 2018;5(4):341–347. doi: 10.14744/nci.2017.09581
36. Le Roy C, Barja S, Sepúlveda C, et al. Vitamin D and iron deficiencies in children and adolescents with cerebral palsy. Deficiencia de vitamina D y de hierro en niños y adolescentes con parálisis cerebral. *Neurología (Engl Ed).* 2021;36(2):112–118. doi: 10.1016/j.nrl.2017.11.005
37. Leonard M, Dain E, Pelc K, et al. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity. *Arch Pediatr.* 2020;27(2):95–103. doi: 10.1016/j.arcped.2019.11.003
38. Jekovec-Vrhovsek M, Kocijancic A, Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(6):403–405.
39. Tosun A, Erisen Karaca S, Unuvar T, et al. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(1):153–158. doi: 10.1007/s00381-016-3258-0
40. Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes (update). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2014;(217):1–929. doi: 10.23970/AHRQEPCEA217
41. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009;(183):1–420.
42. Nazif H, Shatla R, Elsayed R, et al. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(4):625–630. doi: 10.1007/s00381-017-3346-9.
43. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7–16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2
44. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):448–457. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0
45. Pack AM. Genetic variation may clarify the relationship between epilepsy, antiepileptic drugs, and bone health. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):3–4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03137.x
46. Anwar MdJ, Radhakrishna KV, Vohora D. Phenytoin and sodium valproate but not levetiracetam induce bone alterations in female mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(6):507–511. doi: 10.1139/cjpp-2013-0504
47. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs.* 2015;17(2):141–150. doi: 10.1007/s40272-014-0115-z
48. Granild-Jensen JB, Pedersen AB, Kristiansen EB, et al. Fracture rates in children with cerebral palsy: a Danish, nationwide register-based study. *Clin Epidemiol.* 2022;14:1405–1414. doi: 10.2147/CLEP.S381343
49. Linton G, Häggglund G, Czuba T, et al. Epidemiology of fractures in children with cerebral palsy: a Swedish population-based registry study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):862. doi: 10.1186/s12891-022-05813-9
50. Wort UU, Nordmark E, Wagner P, et al. Fractures in children with cerebral palsy: a total population study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(9):821–826. doi: 10.1111/dmcn.12178
51. Modlesky CM, Subramanian P, Miller F. Underdeveloped trabecular bone microarchitecture is detected in children with cerebral palsy using high-resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporosis Int.* 2008;19(2):169–176. doi: 10.1007/s00198-007-0433-x
52. Krick J, Murphymiller P, Zeger S, et al. Pattern of growth in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc.* 1996;96(7):680–685. doi: 10.1016/s0002-8223(96)00188-5
53. Manske SL, Lorincz CR, Zemicke RF. Bone health: part 2, physical activity. *Sports Health.* 2009;1(4):341–346. doi: 10.1177/194738109338823
54. Iwamoto J. A role of exercise and sports in the prevention of osteoporosis. *Clin Calcium.* 2017;27(1):17–23.
55. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics.* 2002;110(1):5. doi: 10.1542/peds.110.1.e5

56. Whitney DG, Hurvitz EA, Caird MS. Critical periods of bone health across the lifespan for individuals with cerebral palsy: Informing clinical guidelines for fracture prevention and monitoring. *Bone*. 2021;150. doi: 10.1016/j.bone.2021.116009
57. Modlesky CM, Kanoff SA, Johnson DL, et al. Evaluation of the femoral midshaft in children with cerebral palsy using magnetic resonance imaging. *Osteoporosis Int*. 2009;20(4):609–615. doi: 10.1007/s00198-008-0718-8
58. Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res*. 1997;12(10):1539–1546. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1539
59. Bajaj D, Allerton BM, Kirby JT, et al. Muscle volume is related to trabecular and cortical bone architecture in typically developing children. *Bone*. 2015;81:217–227. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.014
60. Lebrasseur NK, Achenbach SJ, Melton LJ 3rd, et al. Skeletal muscle mass is associated with bone geometry and microstructure and serum insulin-like growth factor binding protein-2 levels in adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2159–2169. doi: 10.1002/jbmr.1666
61. Schoenau E, Neu CM, Mokov E, et al. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1095–1098. doi: 10.1210/jcem.85.3.6451
62. Noble JJ, Fry N, Lewis AP, et al. Bone strength is related to muscle volume in ambulant individuals with bilateral spastic cerebral palsy. *Bone*. 2014;66:251–255. doi: 10.1016/j.bone.2014.06.028
63. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine*. 2014;45(2):165–177. doi: 10.1007/s12020-013-0026-8
64. Modlesky CM, Cavaola ML, Smith JJ, et al. A DXA-based mathematical model predicts mid thigh muscle mass from magnetic resonance imaging in typically developing children but not in those with quadriplegic cerebral palsy. *J Nutr*. 2010;140(12):2260–2265. doi: 10.3945/jn.110.126219
65. Whitney DG, Singh H, Miller F, et al. Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy. *Bone*. 2017;94:90–97. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.005
66. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMr070553
67. Chu MP, Alagiakrishnan K, Sadowski C. The cure of ageing: vitamin D – magic or myth? *Postgrad Med J*. 2010;86(1020):608–616. doi: 10.1136/pgmj.2010.101121
68. Gariballa S, Yasin J, Alessa A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation with or without calcium in community-dwelling vitamin D deficient subjects. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):415. doi: 10.1186/s12891-022-05364-z
69. Leonard MB, Shults J, Wilson BA, et al. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):514–523. doi: 10.1093/ajcn/80.2.514

ОБ АВТОРАХ

*** Владимир Александрович Новиков**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,
ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0002-3754-4090;
eLibrary SPIN: 2773-1027;
e-mail: novikov.turner@gmail.com

Валерий Владимирович Умнов, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5721-8575;
eLibrary SPIN: 6824-5853;
e-mail: umnovvv@gmail.com

Дмитрий Сергеевич Жарков;
ORCID: 0000-0002-8027-1593;
e-mail: striker5621@gmail.com

Дмитрий Валерьевич Умнов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4293-1607;
eLibrary SPIN: 1376-7998;
e-mail: dmitry.umnov@gmail.com

Алина Романовна Мустафаева, аспирант;
ORCID: 0009-0003-4108-7317;
e-mail: alina.mys23@yandex.ru

Ольга Викторовна Барлова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0184-135X;
e-mail: barlovaolga@gmail.com

AUTHOR INFORMATION

*** Vladimir A. Novikov**, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 64–68 Parkovaya str.,
Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0002-3754-4090;
eLibrary SPIN: 2773-1027;
e-mail: novikov.turner@gmail.com

Valery V. Umnov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5721-8575;
eLibrary SPIN: 6824-5853;
e-mail: umnovvv@gmail.com

Dmitry S. Zharkov, MD;
ORCID: 0000-0002-8027-1593;
e-mail: striker5621@gmail.com

Dmitry V. Umnov, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4293-1607;
eLibrary SPIN: 1376-7998;
e-mail: dmitry.umnov@gmail.com

Alina R. Mustafaeva, PhD student;
ORCID: 0009-0003-4108-7317;
e-mail: alina.mys23@yandex.ru

Olga V. Barlova, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0184-135X;
e-mail: barlovaolga@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author