

OSTEOPOROZE BĒRNIEM ENDOKRINOLOGA SKATĪJUMĀ

Iveta Dzīvīte

Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu un pusaudžu endokrinoloģijas centrs

Arvien biežāk pasaulē sāk runāt par osteoporozi bērniem, kas var būt gan kā atsevišķa slimība, gan kādas hroniskas slimības komplikācija. Īpaša uzmanība jāpievērš hroniskiem slimniekiem, jo, attīstoties osteoporozei, pamatslimības gaita pasliktinās un prognoze pasliktinās.

Lai pilnībā izprastu osteoporozes procesu bērniem, jāatceras kaulu fizioloģijas īpatnības bērniem:

- pusaudžiem fiziskā aktivitāte visvairāk ietekmē kaulu masas palielināšanos,
- kaulu masas pīķis – vēlīnās pubertātes periodā,
- meitenēm maksimālā kaulu veidošanās, kad paaugstinās estrogēnu, IGF (*insulin like growth factor*), osteokalcīna līmenis, kas sakrīt ar *menarche* vecumu,
- III, IV pubertātes stadijā (pēc Tannera) visaugstākais 1.25(OH)₂D līmenis
- IGF-I regulē osteoblastu proliferāciju un aktivāciju, stimulē periostālo attīstību,
- Kaulu masas pīķa veidošanās procesā iesaistās:
 - o Vitamīna D receptori
 - o I tipa kollagēns
 - o Estrogēnu receptori
 - o IGF-I receptori.

OSTEOPOROZE ir kaulu starptrabekulu telpas palielināšanās, kaulu kortikālā slāņa sarūkšana, kas mazina kaulu blīvumu. Kaula struktūra kļūst poraināka un kauls caurspīdīgāks.

Juvenilā osteoporoze var būt gan iegūta, gan iedzimta. Tipiskos gadījumos tā attīstās pirmspubertātes vecumā vai līdz ar pubertātes sākumu, bet to var novērot arī mazākiem bērniem, it īpaši, ja augšana kaut kādu iemeslu dēļ ir paātrināta. Ja osteoporoze ir iedzimta, to var konstatēt jau zīdaiņa vecumā un pat intrauterīni. Jebkurā gadījumā juvenilai osteoporozei ir smagas sekas, jo tiek traucēta bērna normāla skeleta attīstība. Īpaši intensīvi kauliem jāattīstās pubertātes periodā, kad cilvēks iegūst pusi no skeleta kopējās masas.

Kaulu attīstību nosaka divi pretēji vērsti procesi: kaulu veidošanās un rezorbcija, kuru līdzsvars atkarīgs no daudziem iekšējās un ārējās vides faktoriem.

Juvenilā osteoporoze rodas, ja:

- pastāv kaulu veidotājšūnu jeb osteoblastu defekti, tāpēc kaula matrice veidojas nepareiza vai tās apjoms ir samazināts,
- līdzsvars starp kaulu veidošanos un rezorbciju ir traucēts (prevalē rezorbcija), tāpēc mazinās kaulu mineralizācija.

Pēdējā laikā arvien vairāk un asāk tiek runāts par mūsdienu pasaules radītiem osteoporozes riska faktoriem bērniem:

- pieaugošais neiznesto bērnu skaits,
- samazināta fiziskā aktivitāte,
- D vitamīna deficīts grūtniecēm,
- Nepietiekams Ca saturs uzturā, nepilnvērtīgs uzturs,
- Pieaugošais *anorexia nervosae* skaits,
- Malnutrīcija, malabsorbcija,
- Pieaug mugurkaula deformācijas bērniem,
- Pieaug ģenētisko kaulu slimību skaits,
- Toksikomānija, narkomānija,
- Pieaug hronisko slimību skaits un terapija ar glikokortikoīdiem un ķimioterapiju,
- Pubertātes rahīts – kaulu deformāciju un miopātiju cēlonis pusaudžiem,
- zema ķermeņa masa vecumam,
- grūtniecība pirms 20 gadu vecuma.

Atsevišķi tiek izdalītas juvenīlās osteoporozes augsta riska grupas:

- vēlīna pubertāte,
- ieilgusi sekundārā amenoreja,
- primārs hipogonādisms,
- samazināta ķermeņa masa,
- atkārtoti lūzumi,
- anamnēzē bērna mātei vairāki lūzumi,
- grūtniecība līdz 20 gadu vecumam,
- neiznēsātība.

Pēc vairāku autoru domām tieši neiznēsātība ir viens no nopietnākiem cēloņiem osteoporozes attīstībai jau agrīnā vecumā. Ja mēģinātu atrast sakarību starp neiznēsātību un kaulu masu, tā varētu būt sekojoša:

- neiznēsātiem bērniem jau pirmsskolas vecumā samazināts kaulu blīvums,
- jo zemāks dzimšanas svars, jo lielāks risks osteoporozei,
- papildus riska faktori:
 - o parenterālā barošana,
 - o mākslīgā plaušu ventilācija,
 - o kortikosteroīdu terapija,
- neiznēsātība kā pamats:
 - o osteopēnijai,
 - o fiziskās attīstības aizturei.

Juvenīlās osteoporozes diagnostikas iespējas.

Vērtējot kaulu, jānosaka tā blīvums (densitāte), masa, struktūra. Tradicionālā konvencionālā rentgenogrāfija ir relatīvi mazjūtīga metode, jo, lai rentgenoloģiski noteiktu osteopeniju, kaulu mineralizācijai jābūt samazinātai par 30%. Arī tad, ja osteopēnija ir, bet nav rahīta vai patoloģisku lūzumu, atšķirt osteoporozī no osteomalācijas kā osteopēnijas cēloņa ir grūti.

Pašlaik tiek ieviestas jaunas diagnostikas metodes, piemēram, dažādas datortomogrāfijas metodes, rentgenoloģiskā densitometrija (DEXA), kvantitatīvā ultrasonogrāfija (QUS), kas dod iespēju juvenilo osteoporozi diagnosticēt savlaicīgi un korektāk.

Specifiskās izmeklēšanas metodes:

- 1) lineārās absorbcijas metode (SPA, DEXA);
- 2) kvantitatīvā ultrasonogrāfija (QUS),
- 3) datortomogrāfija (QCT, pQCT).

Ultrasonogrāfijai piemīt nepilnības, jo ļoti sarežģīti ir sameklēt ceļu uz īsāko signālu, ko ietekmē materiāla densitāte, makrostruktūra, mikrostruktūra un mīkstie audi.

Specifisku bioķīmisku marķeru juvenilai osteoporozei nav. Visbiežāk noteiktie bioķīmiskie kritēriji iespējamās juvenilās osteoporozes gadījumā ir šādi:

- kalcija, fosfora, magnija un bikarbonātu daudzums asins serumā parasti ir normāls,
- kalcija ekskrecija ar urīnu ir normāla vai palielināta,
- sārmainā fosfatāze ir normas robežās,
- deoksipiridinolīna ekskrecija ar urīnu ir palielināta,
- hidroksiprolīna (netieša palielinātas kaulu rezorbcijas indikatora) ekskrecija ar urīnu dažreiz ir palielināta.

Kaula biopsijas materiāla histomorfometriska izmeklēšana netiek uzskatīta par korektu juvenilās osteoporozes diagnostikas metodi.

Juvenilā osteoporoze var noritēt gan klīniski asimptomātiski, gan ar tipiskām klīniskām pazīmēm:

- augšanas ātruma palēnināšanās,
- augšējās ķermeņa daļas attiecība pret apakšējo < 1,
- torakolumbāla kifoze vai kifoskolioze,
- krūškurvja un garo kaulu deformācija,
- sāpes mugurā, papēžos, pēdās, potītēs, kuras rada grūtības staigāt,
- iespējams spontāni lūzumi,
- atkārtoti lūzumi pēc nelielas traumas.

Neskatoties uz bērna vecumu, pastāv vairāki juvenilās osteoporozes varianti:

I. Primārā juvenilā osteoporoze:

- kalcija deficīts,
- idiopātiskā juvenilā osteoporoze,
- nepilnīga osteoģenēze ar apakštīpiem.

II Sekundārā juvenilā osteoporoze:

- gastrointestinālie cēloņi
 - o žultsceļu atrēzija,
 - hepatīts
 - malabsorbcija
 - barošanās traucējumi
 - celiakija.
- iedzimti metabolie cēloņi:

- homocistinūrija
- cistiskā fibroze,
- lizinūriskā olbaltumu intolerance
- muskulatūras distrofija
- I tipa glikogenoze.
- dažādi cēloņi:
 - ilgstoša glikokortikoīdu terapija (10 mg prednizolona diennaktī kaulu masu mugurkaulā mazina par 3 – 16%),
 - leikoze,
 - ilgstoša imobilizācija,
 - antikonvulsantu terapija,
 - iedzimtas cianotiskās sirdskaites,
 - hroniska nieru mazspēja,
 - transplantācija,
 - sistēmiskās slimības,
 - hroniskas reimatiskās slimības,
 - *anorexia nervosae*.
- endokrīnie cēloņi:
 - glikokortikoīdu ekscess,
 - hiperparatireoidisms,
 - hipertireoidisms,
 - vitamīna D deficīts,
 - cukura diabēts,
 - augšanas hormona deficīts,
 - IGF-I deficīts,
 - Gonadotropīnu deficīts,
 - Hiperprolaktinēmija,
 - Primārs hipogonādisms:
 - Estrogēnu deficīts,
 - Androgēnu deficīts.

Bērniem ar hroniskām slimībām juvenilo osteoporozi vēl veicina šādi riska faktori:

- samazināta ķermeņa masa, barošanās traucējumi,
- neaktivitāte,
- reducēta mehāniskā aktivitāte,
- saulesgaismas nepietiekamība,
- samazināts kalcija daudzums,
- neiznēsātība.

Nedaudz tuvāk gribētu pakavēties pie osteoporozes endokrīnajiem iemesliem, lai varbūt labāk izprastu dažu hronisko endokrīno slimību gaitas īpatnības un kompensācijas uzlabošanas iespējas.

1. Estrogēnu deficīta osteoporoze

Biežāk attīstās Ternera sindroma, menopauzes (fizioloģiskas vai agrīnas) un olnīcu bojājuma gadījumā.

Patoģenēzē: - palielinās kaulu rezorbcija,

- estrogēnu deficīts stimulē osteoklastus,
- samazinās Ca uzsūkšanās zarnās.

Terapijā: - estrogēnu preparāti,

- Ca preparāti (1500 mg)
- Kalcitonīns,
- Bifosfonāti.

2. Androgēnu deficīta osteoporoze

Patoģenēzē: - kortikālās un trabekulārās kaulu daļas osteopenija,

- pastiprinās kaulu rezorbciija,
- samazina osteoblastu proliferāciju,
- samazina kollagēna sekrēciju,
- bremzē kaulaudu veidošanos.

Novēro: - primāra hipogonādisma (Klainfeltera sindroms, anorhija),

- sekundāra hipogonādisma (Kalmana sindroms, hipotalamo – hipofizārās sistēmas nepietiekamība) gadījumos.

3. Vairogdziedzera hormoni un osteoporoze

- hipertireozes gadījumā:

- trijodtironīns stimulē kaulu veidošanos un rezorbciiju, prevalējot rezorbcijas procesam,
- laboratoriski – hiperkalciūrija,
- viegla hiperkalciēmija.

-kompensētas hipotireozes gadījumā parasti osteoporoze neattīstās, taču tā var sākt veidoties pie nelielas levotiroksīna pārdozēšanas:

- samazinās funkcionējošo osteoblastu daudzums,
- pazeminās osteokalcīna līmenis, līdz ar to arī to – kaula mineralizēšanās
- samazinās kaulu rezorbciija.

4. Osteoporoze pie primāras hiperparatireozes

Notiek kaulu masas zudums sakarā ar osteoklastu aktivitātes paaugstināšanos uz palielināta parathormona fona., palielinās kaulu rezorbciija,

Rezorbētos kaulaudus aizstāj fibrozie audi – fibrozi cistiskais ostīts.

5. Osteoporoze 1.tipa cukura diabēta gadījumā

Attīstās pacientiem ar ilgstoši sliktu diabēta metabolo kompensāciju:

- insulīna un IGF-I deficīta dēļ pazeminās osteoblastu aktivitāte,
- kaulu rezorbcijas pārsvars pār veidošanos,
- metabola acidoze veicina kaulu rezorbciiju,
- insulīna deficīta dēļ hiperkalciūrija
- glikokortikoīdu sekrēcijas palielināšanās kā atbildes reakcija uz hipoglikēmiju
- samazinās 1.25(OH)₂D sintēze nierēs.

6. Endogēnais glikokortikoīdu ekscess un osteoporoze

Novēro pie:

- Kušinga sindroma,

- Kušinga slimības,
- Ektopiskais kušinga sindroms (osteoporozi rada lēni augoši audzēji, piem. Vairogdziedzera medullārais vēzis.

Attīstības mehānismu pamatā:

- glikokortikoīdi tieši nomāc osteoblastu aktivitāti,
- glikokortikoīdi nomāc kalcija uzsūkšanos zarnās,
- hipokalciēmija pastiprina parathormona sekrēciju, kas stimulē osteoklastus,
- paaugstinās mineralokortikoīdu un androgēnu produkcija virsnierēs.

7. Eksogēnais glikokortikoīdu ekscess un osteoporoze

Galvenie patfizioloģiskie mehānismi:

- nomāc IGF-I producēšanos kaulaudos,
- aizkavē kalcija uzsūkšanos zarnās,
- samazina kalcija līmeni serumā,
- paaugstinās parathormona līmenis,
- depresē androgēnu veidošanos virsnierēs,
- attīstās hiperkalciūrija (saglabājas līdz 24. terapijas mēnesim),
- toksiska iedarbība uz osteoblastiem,
- samazinās muskuļu spēks.

Šo mehānismu rezultātā paātrinās kaulu rezorbcija, pavājinās kaulu reģenerācija un samazinās kaulu blīvums.

8. Augšanas hormona un IGF-I deficīta osteoporoze

Augšanas hormons un IGF-I nepieciešami skrimšļu veidošanā un kaulu attīstībā.

Somatotropā hormona un IGF-I deficīta dēļ attīstās trabekulāra un kortikāla osteopēnija.

Juvenilās osteoporozes ārstēšana.

Juvenilās osteoporozes ārstēšanā neizmanto ne specifiskus medikamentus, ne speciālas ķirurģiskas ārstēšanas metodes. Tomēr nepieciešams pēc iespējas to agrīni diagnosticēt, lai varētu ordinēt saudzējošus pasākumus un maksimāli uzlabotu pamatslimības terapiju un kontroli sekundāras juvenilās osteoporozes gadījumā. Visas ārstnieciskās darbības vērstas, lai pēc iespējas mazinātu kaulu zudumu, cerot uz spontānu juvenilās osteoporozes regresēšanu pubertātes laikā.

Saudzējošie pasākumi ir šādi:

- smagumu necelšana un nenešana,
- staigāšana sākumperiodā ar krukākiem,
- fizikālā terapija.

Specifiskā terapija:

1) proformatīvā terapija:

- fluorīdi – patreiz vairs nelieto, jo tā ietekmē gan pieaug kaulu masa, bet attīstās arī hiperosteoidoze un sūdzības par muskuļu un skeleta vainām, kā arī virkne citu blakņu
- parathormons
- 1.25D3 vitamīns

- prostoglandīni
- bifosfonāti

2) antirezorbītvā

- bifosfonāti
- kalcitonīns
- ķīmiski modificēti tetraciklīni
- anabolie faktori
 - IGF-I / IGFBP3
 - Vaskulārie augšanas faktori
 - Endoteliālo šūnu aktivitātes inhibitori
- osteoprotogerīns (osteoklastoģenēzes inhibējošais faktors)

3) somatisko šūnu terapija:

- cilmšūnu terapija
- kaulu smadzeņu transplantācija (nepilnīgas osteoģenēzes gadījumā).

Tradicionālā medikamentozā terapijā izmanto:

- kalcija un vitamīna D3 preparātus,
- kalcitriolu,
- kalcitonīnu,
- bifosfonātus,
- pēc iespējas jāreducē glikokortikoīdu devas.

Tikko pacienta stāvoklis atļauj, pakāpeniski jāpalielina fiziskā slodze.

Juvenilās osteoporozes profilakse

- pietiekama fiziskā slodze,
- pietiekams kalcija daudzums uzturā,
- pietiekams olbaltumvielu daudzums uzturā,
- laba pamatslimības kompensācija,
- adekvātu glikokortikoīdu devu izvēle,
- pietiekams vitamīna D saturs
 - o bērniem līdz 3 gadu vecumam
 - o pusaudžiem
 - o grūtniecēm un barojošām mātēm.

Patreiz vēl pasaulē nav izstrādātas vienotas vadlīnijas par juvenilās osteoporozes primāro profilaksi – proti, kad un cik ilgi bērnam jāsaņem vitamīns D3 un kalcijns.

Taču viens ir pilnīgi skaidrs – osteoporozes profilakse ekonomiski izdevīgāka nekā ārstēšana.

Lai uzsvērtu juvenilās osteoporozes nopietnību un veicinātu tās agrīnu diagnostiku, vadošie pasaules speciālisti iesaka veselīgiem bērniem reizi trijos gados noteikt kaulu mineralizācijas pakāpi (BMD).

Literatūra

1.Hoekman K, Papapoulos SE, Peters A, Bijvoet OL Characteristics and bisphosphonate treatment of a patient with juvenile osteoporosis. J Clin.Endocrinol.Metab. 1985; 61:952 – 990

2. Reed B, Zeswekh JE, Sakhaee K, Breslau N, Pak C, Serum IGF – I is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis: a case report. *Calcif Tissue Int.* 1983; 35: 5 – 8
3. Saggese G, Bertelloni GI, Perri G, Calderrazi A. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis *Am J Dis Child*, 1991; 45: 457 – 461
4. Harrison JE, Fluoride treatment for osteoporosis *Calcif Tissue Int*, 1990; 46: 287 – 288
5. Teotia M, Teotia S.P. Singh PK, Idiopathic juvenile osteoporosis *Am J Dis Child* 1989; 133: 894 – 900
6. Norman ME, Juvenile osteoporosis In : osteoporosis. An official publication the American Society for bone and mineral research.
7. Lane NE, Osteoporosis and metabolic bone disease. *Primer on the Rheumatic diseases* 11th ed. Atlanta, 1997; 385 – 390
8. Adachi JD, Corticosteroid induced osteoporosis *J Am Med Wom Assoc* 1998; 53: 25 - 40