

СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ Д У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ

ГАЛАШЕВСКАЯ А. А., ПОЧКАЙЛО А. С.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра поликлинической педиатрии, Минск, Беларусь

Введение. Антиконтвульсанты – группа лекарственных средств, традиционно применяемых для лечения эпилепсии и судорог различного генеза. Эпилепсия является распространенным хроническим неврологическим расстройством, более половины случаев которого начинается в детстве, при этом большинству пациентов требуется длительное, а иногда и пожизненное, лечение противоэпилептическими средствами [1, 2]. Длительное лечение антиконтвульсантами может сопровождаться развитием неблагоприятных побочных эффектов, одним из которых является отрицательное влияние на метаболизм костной ткани и обмен витамина Д, с последующим снижением минеральной плотности кости и повышенным риском переломов [1, 2, 3, 4]. Тем не менее, этому вопросу уделяется мало внимания, поскольку большая часть эффектов на костную ткань остаются субклиническими в течение длительного времени, а манифестация клинических проявлений может быть отсрочена во времени на годы и десятилетия [2]. В ряде исследований установлено, что длительный прием антиконтвульсантов может быть ассоциирован с гипокальциемией, гипофосфатемией, снижением уровня витамина Д в сыворотке крови, повышением уровня паратгормона (ПТГ) и изменением маркеров костного метаболизма [1, 2, 3, 4].

Большинство антиконтвульсантов может индуцировать ускоренную потерю костной массы с последующим повышенным риском развития остеопоротического перелома, однако механизм их влияния на костную ткань различен. В настоящее время имеется несколько теорий относительно негативного остеотропного действия антиконтвульсантов, включая индукцию

цитохрома P450 печени, приводящую к повышению катаболизма витамина Д и снижению содержания в крови его биоактивных метаболитов, снижение эффекта на костную ткань эндогенного паратиреоидного гормона с развитием вторичного гиперпаратиреоидизма, развитие дефицита кальцитонина, непосредственное влияние антиконвульсантов на активность остеобластов и остеокластов, ингибирование метаболизма витамина К (фенитоин), подавление реабсорбции фосфатов в почечных канальцах [2, 4]. Развитие дефицита витамина Д, необходимого для роста и ремоделирования костной ткани, обычно называют основной причиной потери костной массы у пациентов с эпилепсией.

Возраст, длительность лечения, применяемая доза и количество используемых противоэпилептических лекарственных средств являются важными детерминантами минеральной плотности кости [1, 3].

На сегодняшний день двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) является «золотым стандартом» диагностики снижения костной массы и остеопороза в силу своей высокой точности, воспроизводимости, неинвазивности, безопасности, низкой лучевой нагрузки и скорости выполнения исследования.

О статусе обеспеченности организма витамином Д судят по уровню его метаболита 25(ОН)Д в сыворотке. В соответствии с международными рекомендациями [5], дефицит определяется при уровне 25(ОН)Д ниже 20 нг/мл, субоптимальный статус – 20-30 нг/мл, оптимальный статус – 30-50 нг/мл.

Цель исследования: оценить обеспеченность витамином Д и состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей с неврологической патологией, длительно получающих антиконвульсанты.

Пациенты и методы исследования. Исследование проводилось с сентября 2018 г. по июль 2019 г. в республиканском центре детского остеопороза на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (далее – УЗ «МОДКБ»). Обследовано 55 пациентов (28 мальчиков и 27 девочек) в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст – 11,9 (9,1:14,5) лет), госпитализированных в неврологическое

отделение №1 УЗ «МОДКБ» и получавших антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроаты, леветирацетам, топиромат, ламотриджин) в виде монотерапии или комбинации лекарственных средств, продолжительностью не менее 6 месяцев по поводу эпилепсии/судорожного синдрома. Пациенты были распределены на группы по полу (28 мальчиков, 27 девочек), продолжительности лечения (6–24 месяца – 15 пациентов, свыше 24 месяцев – 40 пациентов) и количеству используемых для лечения антиконвульсантов (монотерапия – 31 пациент, политерапия (2 и более лекарственных средств) – 24 пациента).

У детей оценивали уровень общего кальция, неорганического фосфора, активность общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови. У 20 пациентов с сентября по октябрь 2018 г. исследована концентрация 25(ОН)Д в сыворотке крови. В анамнезе не установлено приема лекарственных средств на основе витамина Д в течение 1 года до исследования.

Исследование минеральной плотности кости (МПК) проводилось на базе УЗ «МОДКБ» методом рентгеновской денситометрии (денситометр «Стратос», Франция) по программам исследования всего тела без включения костей черепа и поясничного отдела позвоночника. Данные исследования МПК представлены в абсолютных цифрах, а также в виде интегрального показателя Z-score (Z-критерий). МПК оценивали по Z-score, в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2019). Нормальная МПК регистрировалась при Z-критерии более -2,0 SD, снижение МПК (низкая костная масса) по отношению к полу и хронологическому возрасту устанавливали при Z-критерии менее или равном -2,0 SD.

Данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me (Q25:Q75). Обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. Средний уровень общего кальция у обследованных пациентов составил 2,40 (2,35:2,47) ммоль/л, неорганического фосфора – 1,36 (1,26:1,61) ммоль/л, активность общей щелочной фосфатазы – 236 (189:305) Е/л. Не выявлено отклонений данных показателей от референтных значений.

Диапазон концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови у обследуемых детей составил от 9,9 до 42,32 нг/мл (средний уровень – 23,9 (15,7:28,3) нг/мл). Дефицит витамина Д выявлен у 9 (45%) пациентов, субоптимальный статус – у 7 (35%), адекватная обеспеченность – у 4 (20%). Уровень 25(ОН)Д ниже оптимального (менее 30 нг/мл) установлен у 16 (80%) пациентов, при этом 15 (75%) из них получали лечение антиконвульсантами более 24 месяцев. Структура обеспеченности витамином Д пациентов по группам представлена в таблице 1.

Таблица 1. Обеспеченность витамином Д обследованных пациентов

Группы	Уровень 25(ОН)Д в сыворотке, n (%)			Всего, n (%)
	<20 нг/мл	20-30 нг/мл	30-50 нг/мл	
Пол: девочки	4 (20)	2 (10)	3 (15)	9 (45)
мальчики	5 (25)	5 (25)	1 (5)	11 (55)
Длительность лечения:				
6-24 мес	2 (10)	3 (15)	-	5 (25)
свыше 24 мес	7 (35)	4 (20)	4 (20)	15 (75)
монотерапия антиконвульсантами	6 (30)	3 (15)	3 (15)	12 (60)
политерапия антиконвульсантами	3 (15)	4 (20)	1 (5)	8 (40)
Итого	9 (45)	7 (35)	4 (20)	20 (100)

Несмотря на то, что у 80% пациентов выявлен уровень 25(ОН)Д ниже оптимального, ни у одного из обследуемых детей не отмечено колебаний в показателях фосфорно-кальциевого гомеостаза.

По данным рентгеновской денситометрии среднее значение МПК у обследованных пациентов составило в поясничном отделе позвоночника 0,585 (0,521:0,771) г/см², во всем скелете – 0,753 (0,643:0,858) г/см², среднее значение Z-критерия в поясничном отделе позвоночника – -0,7 (-1,5:0,0) SD, во всем скелете – -0,9 (-0,3:2,2) SD. У 14,5% (8/55) пациентов (5 девочек, 3 мальчика) выявлено снижение МПК по результатам оценки Z-score в области поясничного отдела позвоночника. У всех 8 пациентов, у которых выявлено снижение МПК, продолжительность лечения составила свыше 24 месяцев, из них 4 ребенка получали монотерапию и 4 ребенка – политерапию. При анкетировании и сборе анамнеза установлено наличие в анамнезе у 5 пациентов (2 из них – имели низкую костную массу

по данным денситометрии) переломов костей (плечевая кость, кости предплечья, носа, стопы).

Выводы.

1. Не установлено отклонений в содержании кальция и фосфора у детей, получавших длительное лечение антиконвульсантами.

2. У 80% обследованных детей выявлено снижение уровня 25(ОН)Д ниже оптимального

3. У 14,5% пациентов обнаружено снижение МПК, что свидетельствует о необходимости проведения профилактических и коррекционных мероприятий в этой группе пациентов.

4. Мониторинг обеспеченности витамином Д является важным элементом комплексного ведения таких пациентов с целью профилактики и коррекции его дефицита.

Литература:

1. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // J Zhejiang Univ Sci B. – 2015. – Vol. 16, №7. – P. 611-621.

2. Arora, E. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies / E. Arora, H. Singh, Y.K. Gupta // J Family Med Prim Care. – 2016. – Vol. 5, №2. – P. 248-253.

3. Bone mineral status in children with epilepsy: biochemical and radiologic markers / B. Hasaneen [et al.] // J Pediatr Neurosci. – 2017. – Vol. 12, №2. – P. 138-143.

4. Шнайдер, Н. А. Влияние антиконвульсантов на костную ткань [Электронный ресурс] / Н. А. Шнайдер // Международный неврологический журнал. – 2006. – №6 (10). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2318>. – Дата доступа: 28.08.2019.

5. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, №4. – P. 319-327.