

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК 616-009.1

Маслова Н.А.^{1,2}, Звонкова Н.Г.^{1,2}, Боровик Т.Э.^{1,2}, Фисенко А.П.¹, Бушуева Т.В.^{1,3}, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Черников В.В.¹, Маврикиди Е.Ф.¹, Семикина Е.Л.^{1,2}, Ежова А.А.², Соколова А.А.²

Изменения метаболизма костной ткани при детском церебральном параличе

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия

Введение. Больные детским церебральным параличом (ДЦП) особенно уязвимы по развитию остеопении. Деформации скелета, вызванные неподвижностью (длительный постельный режим, ограниченная физическая нагрузка, иммобилизация), приём противоэпилептических препаратов, гормональные и генетические факторы могут приводить к значительной потере костной массы. Диагностика остеопороза включает денситометрию и исследование биохимических маркеров для оценки состояния минерализации костной ткани на момент обследования. Однако проведение денситометрии у больных ДЦП может представлять трудности.

Цель — определить изменения содержания маркеров метаболизма костной ткани у больных ДЦП в зависимости от степени тяжести двигательных расстройств.

Материалы и методы. Обследованы 32 больных ДЦП в возрасте от 2 лет до 15 лет 3 мес, находившихся на реабилитации в 2019–2021 гг. Пациенты были распределены на 2 группы: 18 детей в основной группе — с нарушениями моторных функций IV–V уровня и 14 детей в группе сравнения — с нарушениями I–III уровня. У всех детей проводили анализ антропометрических показателей с помощью программы «WHO AnthroPlus (2009)», определение содержания в крови биохимических маркеров метаболизма костной ткани: кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, остеокальцина, витамина D, паратиреоидного гормона, маркера костной резорбции β -CrossLaps.

Результаты. Показатели щелочной фосфатазы, кальция и фосфора у большинства больных ДЦП (88%) находились в пределах референсных значений. Средние концентрации этих соединений существенно не различались у больных ДЦП основной группы и группы сравнения, а также между детьми, получавшими и не получавшими противоэпилептические препараты. Не выявлено значимых различий концентраций 25(OH)D у больных этих групп. Установлено, что больным ДЦП основной группы саплементация витамина D проводилась реже, чем детям группы сравнения. Показатели резорбции костной ткани (β -CrossLaps) у больных ДЦП были увеличены значительно больше, чем у пациентов группы сравнения, что указывает на выраженную потерю костной массы при тяжёлых нарушениях моторных функций. Более половины больных ДЦП имеют высокие значения маркера костной резорбции β -CrossLaps, что в совокупности с повышением уровня остеокальцина свидетельствует об активной остеорепарации, которая выше у детей с тяжёлыми двигательными нарушениями. При этом тесная корреляция ($r = 0,596$; $p < 0,05$) между уровнями остеокальцина и β -CrossLaps у больных может свидетельствовать об активации репарации костной ткани в ответ на выраженную резорбцию. Однако необходимо отметить, что определение биомаркеров метаболизма костной ткани у детей с ДЦП не является показательным в выявлении остеопении и остеопороза в связи с особенностями этих пациентов: сниженной двигательной активностью, задержкой роста и психофизического развития.

Ключевые слова: дети; детский церебральный паралич; маркеры костного метаболизма; остеопороз; денситометрия; остеокальцин; β -CrossLaps

Для цитирования: Маслова Н.А., Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., Бушуева Т.В., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Маврикиди Е.Ф., Семикина Е.Л., Ежова А.А., Соколова А.А. Изменения метаболизма костной ткани при детском церебральном параличе. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 76–83. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-76-83>

Для корреспонденции: Звонкова Наталья Георгиевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; доцент каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, zvonkova@nczd.ru

Участие авторов: Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., Кузенкова Л.М., Семикина Е.Л. — концепция и дизайн исследования; Маслова Н.А., Бушуева Т.В., Маврикиди Е.Ф. — сбор материала; Черников В.В. — статистическая обработка; Маслова Н.А., Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э. — написание текста; Маслова Н.А. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.03.2022
Принята к печати 26.04.2022
Опубликована 07.05.2022

Natalia A. Maslova^{1,2}, Natalia G. Zvonkova^{1,2}, Tatiana E. Borovik^{1,2}, Andrey P. Fisenko¹, Tatiana V. Bushueva^{1,3}, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Vladislav V. Chernikov¹, Elena F. Mavrikidi¹, Elena L. Semikina^{1,2}, Anastasia A. Ezhova², Anastasia A. Sokolova²

Changes in bone metabolism during cerebral palsy

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medicine University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, 115522, Russian Federation

Introduction. Patients with cerebral palsy (CP) are especially vulnerable to the development of osteopenia. Skeletal deformities caused by immobility (prolonged bed rest, limited exercise, immobilization), antiepileptic drugs, hormonal and genetic factors can lead to significant bone loss. Diagnosis of osteoporosis includes densitometry and the study of biochemical markers to assess the state of bone mineralization at the time of the examination. However, densitometry in patients with cerebral palsy may present certain difficulties.

Purpose is to determine changes in the content of bone tissue metabolism markers in CP patients depending on the severity of movement disorders.

Materials and methods. We examined 32 CP patients aged 2 to 15 years for 3 months who were in rehabilitation in 2019–2021. The patients were divided into 2 groups: 18 children in the main group with motor dysfunctions of level IV–V and 14 children in the comparison group — with disorders of I–III levels. All children underwent an analysis of anthropometric parameters using the program “WHO AnthroPlus (2009)”, determination of the blood levels of biochemical markers of bone tissue metabolism: calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, vitamin D, parathyroid hormone, bone resorption marker β -CrossLaps.

Results. The indices of alkaline phosphatase, calcium and phosphorus in the majority of CP patients (88%) were within the reference values. The average concentrations of these compounds did not differ significantly in CP patients in the main group and the comparison group, including between children who received and did not receive antiepileptic drugs. There were no significant differences in 25(OH)D concentrations in patients of these groups. CP patients from the main group were found to be supplemented with vitamin D less frequently than children from the comparison group. Indicators of bone tissue resorption (β -CrossLaps) in patients with cerebral palsy increased significantly more than in patients of the comparison group, which indicates a pronounced loss of bone mass in severe impairment of motor functions. More than half of CP patients have high values of the bone resorption marker β -CrossLaps, which, together with an increase in the level of osteocalcin, indicates active osteoreparation, which is higher in children with severe motor disorders. At the same time, a close correlation ($r = 0.596$; $p < 0.05$) between the levels of osteocalcin and β -CrossLaps in patients may indicate activation of bone tissue repair in response to pronounced resorption. However, it should be noted that the determination of biomarkers of bone tissue metabolism in children with cerebral palsy is not indicative in the detection of osteopenia and osteoporosis due to the characteristics of these patients: reduced motor activity, growth retardation and psychophysical development.

Keywords: children; cerebral palsy; bone metabolism markers; osteoporosis; densitometry; osteocalcin; β -CrossLaps

For citation: Maslova N.A., Zvonkova N.G., Borovik T.E., Fisenko A.P., Bushueva T.V., Kuzenkova L.M., Chernikov V.V., Mavrikidi E.F., Semikina E.L., Ezhova A.A., Sokolova A.A. Changes in bone metabolism during cerebral palsy. *Rossiiskiy Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(2):76–83. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-76-83>

For correspondence: Natalia G. Zvonkova, MD, PhD, senior researcher National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, zvonkova@nczd.ru

Contribution: Zvonkova N.G., Borovik T.E., Fisenko A.P., Kuzenkova L.M., Semikina E.L. — concept and design of the study; Maslova N.A., Bushueva T.V., Mavrikidi E.F. — collecting the data; Chernikov V.V. — statistical treatment; Maslova N.A., Zvonkova N.G., Borovik T.E. — writing the text; Maslova N.A. — editing the text. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for integrity — all co-authors.

Information about the authors:

Maslova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-8086-2748>
Zvonkova N.G., <https://orcid.org/0000-0002-0709-1115>
Borovik T.E., <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Bushueva T.V., <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Chernikov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>
Mavrikidi E.F., <https://orcid.org/0000-0002-2711-1232>
Ezhova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3868-4386>
Sokolova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9189-0525>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: March 31, 2022

Accepted: April 26, 2022

Published: May 07, 2022

Введение

Нарушения приёма пищи и недостаточное потребление макро- и микронутриентов нередко возникают у больных детским церебральным параличом (ДЦП), особенно у детей с серьёзными двигательными нарушениями и псевдобульбарным синдромом. Это может оказывать негативное влияние на физическое и когнитивное развитие больных детей [1–3]. Уменьшение потребления пищи может быть обусловлено

затруднениями контакта с ребёнком и его неспособностью выразить чувство голода, насыщения и жажды, невозможностью самообслуживания (нарушение функции верхних конечностей и положения головы), продолжительным временем приёма пищи, которое может быть в 4 раза дольше, чем у здоровых детей [4]. Неполноценное питание способствует высокому риску дефицита микроэлементов и витаминов, в частности кальция и витамина D, что способствует формированию у больных ДЦП остеопении и остеопороза [3]. Больные ДЦП особенно

уязвимы по развитию остеопении. Деформации скелета, вызванные неподвижностью (длительный постельный режим, ограниченная физическая нагрузка, иммобилизация), приём противоэпилептических препаратов (ПЭП), гормональные и генетические факторы могут приводить к значительной потере костной массы [5–7].

В последние десятилетия активно изучаются вопросы развития остеопороза у детей. Формирование костной ткани происходит в детском возрасте. Около 90% ожидаемой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) достигается к 15 годам [8]. Для достижения максимальной МПКТ необходимо адекватное питание, включающее достаточное потребление кальция и витамина D, хорошая прибавка массы тела, а также высокая физическая активность, обеспечивающая надлежащую механическую нагрузку на различные структуры скелета [9–11].

Нужно учитывать, что у больных ДЦП приём лекарственных препаратов может дополнительно негативно влиять на здоровье костной ткани. Больные ДЦП часто имеют структурную эпилепсию (15–60%), для лечения которой используются ПЭП [12]. Фенобарбитал, карбамазепин и вальпроевая кислота могут влиять на костный и минеральный обмен, тем самым способствуя развитию рахита, остеопороза и остеопении, что приводит к частым переломам [13–15]. Применение нескольких противосудорожных препаратов и наличие тяжёлых нарушений больших моторных функций (МФ) значительно увеличивает риск остеопороза и переломов у больных ДЦП [16, 17]. При этом уменьшение МПКТ на фоне приёма ПЭП происходит, с одной стороны, в результате усиленного катаболизма витамина D в печени, приводящего к относительной гипокальциемии, увеличению продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) и последующему разрушению костей, с другой стороны — посредством влияния на всасывание кальция в кишечнике, ингибирования клеточного ответа на ПТГ, развития гиперпаратиреоза и дефицита кальцитонина [18–21]. Длительная терапия ПЭП больных ДЦП вызывает нарушения метаболизма кальция, включая гипокальциемию, гипофосфатемию, повышенный уровень щелочной фосфатазы и ПТГ в сыворотке крови, снижение уровня биологически активных метаболитов витамина D [22–24]. Рост кости характеризуется двумя противоположными процессами: моделированием (образование новой костной ткани остеобластами) и ремоделированием (деградация старой костной ткани остеокластами). Потеря костной массы и остеопороз могут возникать, когда активность остеокластов превышает активность остеобластов [10, 24, 25].

Лабораторная оценка пациента с подозрением на остеопороз должна включать общий анализ крови, определение сывороточного креатинина, щелочной фосфатазы, 25-гидроксивитамина D (25-ОНD), ПТГ, кальция и фосфора [26].

В последние годы для оценки состояния костной ткани и её метаболизма используют биомаркеры остеопороза. Под этим термином объединяют группу лабораторных параметров, отражающих интенсивность процессов остеогенеза и резорбции костной ткани, что позволяет осуществлять мониторинг течения заболевания и эффективности лечения. Среди них показательны остеокальцин, щелочная фосфатаза и карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps) [27–29].

Диагностика остеопороза у детей представляет определённые сложности, связанные с физиологическими изменениями МПКТ [30–32]. В клинической денситометрии установлены критерии остеопороза: сочетание низкой МПКТ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и переломов в анамнезе [31]. Денситометрию часто используют для оценки МПКТ, однако её применение у больных ДЦП связано с трудностями и ограничениями [33–35]. Важным аспектом является также тот факт, что с помощью денситометрии можно судить об основных параметрах прочности костной ткани, однако эти методы не дают информации о состоянии метаболизма костной ткани. Установлена прямая зависимость между уровнем нарушения больших МФ по классификации GMFCS (Gross motor function classification system) и показателями МПКТ: чем тяжелее уровень нарушения больших МФ, тем ниже МПКТ [36].

Таким образом, для диагностики остеопороза у детей с ДЦП актуально использование биохимических маркеров, которые, в отличие от денситометрии, отражающей состояние минерализации костной ткани на момент исследования, позволяют судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма.

Цель работы — определить изменения содержания маркеров метаболизма костной ткани у больных ДЦП в зависимости от степени тяжести двигательных расстройств по системе классификации больших МФ.

Материалы и методы

Проспективное открытое сравнительное одноцентровое нерандомизированное исследование проведено в отделении психоневрологии с сентября 2019 г. по март 2021 г. В исследование были включены дети обоего пола в возрасте с 2 до 15 лет 3 мес (медиана возраста 5,0 [4,0; 7,2] лет с установленным диагнозом ДЦП. В зависимости от тяжести двигательных расстройств по GMFCS все больные были распределены на 2 группы: 18 детей основной группы — с нарушениями МФ IV–V уровня и 14 детей группы сравнения — с нарушениями I–III уровнями. Критериями исключения послужили наследственные заболевания и синдромальные состояния. Родители больных ДЦП были ознакомлены с планом обследования и подписали добровольное информированное согласие на их участие в работе. Тема и дизайн работы были одобрены локальным независимым этическим комитетом.

Всем детям при поступлении проведён клинический осмотр, выполнены измерение массы тела и роста и анализ антропометрических показателей с помощью программы «WHO AnthroPlus (2009)». Образцы периферической венозной крови для определения содержания биомаркеров метаболизма костной ткани были получены у всех пациентов.

Концентрацию общего кальция, фосфора, альбумина, щелочной фосфатазы в сыворотке крови определяли с помощью анализатора «AU680» («Beckman Coulter»), концентрацию ПТГ — на аппарате «Architect i1000» («Abbott»). Референсные значения общего кальция у детей составляли 2,2–2,7 ммоль/л, фосфора — 1,25–2,16 ммоль/л, альбумина — 38–54 г/л, щелочной фосфатазы — 60–400 ЕД/л, паратгормона — 10–65 пг/мл. Содержание β -CrossLaps, остеокальцина, витамина D определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста «Cobas e411» («Roche

Hitachi»). Референсные значения для β -CrossLaps и остеокальцина рассчитаны для детей различных возрастов [37]. Обеспеченность 25(OH)D оценивали согласно следующим критериям: дефицит — < 20 нг/мл, недостаточность — $20\text{--}30$ нг/мл, адекватный уровень — ≥ 30 нг/мл [38].

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «SPSS v. 26.0». Различия показателей при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

В общей группе больных ДЦП структурная эпилепсия была выявлена у 11 пациентов (табл. 1). У больных основной группы структурная эпилепсия встречалась значительно чаще, чем в группе сравнения, — 55% и 7% соответственно (ОШ = 16,25; 95% ДИ 1,74–152,09). В основной группе 6 детей получали комбинированную терапию ПЭП, состоящую из 2 и более препаратов. Большинство больных ДЦП имели нейроортопедическую патологию.

В общей группе больных ДЦП средние значения Z-scores массы тела, роста и ИМТ к возрасту имели отрицательные значения: масса тела/возраст $-1,31 \pm 1,87$; длина тела/возраст $-0,85 \pm 1,43$; ИМТ/возраст $-1,58 \pm 2,16$. Соотношение Z-scores ИМТ/возраст у больных основной группы было значительно снижено, чем у пациентов из группы сравнения ($p = 0,038$; табл. 2).

Изменения показателей, характеризующих состояние метаболизма костной ткани больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ, представлены в табл. 3.

Концентрации щелочной фосфатазы, кальция и фосфора в крови у больных ДЦП (88–100% случаев) находились в пределах референсных значений. Средние концентрации изученных показателей существенно не различались у больных ДЦП основной группы и группы сравнения (табл. 4).

Концентрации маркеров костного метаболизма в крови больных ДЦП и эпилепсией существенно не отличались от показателей у пациентов, не получавших ПЭП (табл. 5).

В общей группе 16 больных ДЦП имели адекватный статус витамина D с уровнем > 30 нг/мл, у 11 пациентов была выявлена его недостаточность ($20\text{--}30$ нг/мл), у 5 больных — дефицит (< 20 нг/мл), при этом значимой разницы между концентрациями 25(OH)D у больных обеих групп не отмечено (табл. 6). Саплементацию витамина D препаратами холекальциферола и биологически активными добавками получали 38% больных общей группы в средней суточной дозе $500\text{--}1000$ МЕ/сут. Больным ДЦП основной группы саплементация проводилась реже, чем пациентам группы сравнения.

Несмотря на большую саплементацию витамина D у больных ДЦП без эпилепсии чаще отмечались недостаточность и дефицит витамина D. При этом не выявлено

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ; n (%)
 Clinical characteristics of CP patients with different levels of motor function disorders; n (%)

Показатель Index	IV–V уровни IV–V levels	I–III уровни I–III levels	Все пациенты All patients	p
n	18 (56)	14 (44)	32 (100)	
Пол / Gender				
мальчики / boys	7 (39)	8 (57)	15 (47)	0.476
девочки / girls	11 (61)	6 (43)	17 (53)	
Возраст, годы / Age, years				
Me [Q ₁ ; Q ₃]; min–max	6.5 [4.2; 9.0]; 2–15	4.5 [3.2; 5.8]; 2–13	5.0 [4.0; 7.2]; 2–15	
2–5 лет / 2–5 years	7 (39)	13 (93)	20 (63)	0.087
> 5 лет / > 5 years	11 (61)	1 (7)	12 (37)	
Структурная эпилепсия Structural epilepsy	10 (55)	1 (7)	11 (34)	0.008
Противосудорожная монотерапия Antiseizure drug's monotherapy	4 (22)	1 (7)	5 (16)	0.122
Два и более ПЭП Two or more antiseizure drugs	6 (33)	0 (0)	6 (19)	
Нейроортопедическая патология Neuro-orthopedic pathology	16 (89)	12 (86)	28 (88)	0.9

Таблица 2 / Table 2

Антропометрические параметры больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ, M ± SD (95% ДИ)
 Anthropometric parameters of CP patients with different levels of motor function disorders, M ± SD (95% CI)

Показатель Indicator	IV–V уровни IV–V levels	I–III уровни I–III levels	Все пациенты All patients	p
n	18 (56%)	14 (44%)	32 (100%)	
Масса тела/возраст Body weight/age	-1.62 ± 2.04 [(-2.64)–(-0.61)]	0.91 ± 1.60 [(-1.83)–0.02]	-1.31 ± 1.87 [(-1.98)–(-0.64)]	0.288
Длина тела/возраст Body length/age	-1.24 ± 1.47 [(-1.97)–(-0.50)]	-0.36 ± 1.26 [(-1.09)–0.37]	-0.85 ± 1.43 [(-1.37)–(-0.34)]	
ИМТ/возраст BMI/age	-2.27 ± 2.17 [(-3.35)–(-1.19)]	-0.69 ± 1.86 [(-1.76)–0.39]	-1.58 ± 2.16 [(-2.36)–(-0.80)]	0.038

существенных различий между уровнями витамина D среди больных ДЦП, получавших и не получавших противосудорожные препараты (табл. 7).

У большинства больных ДЦП содержание маркера резорбции костной ткани β -CrossLaps в крови было повышено, у 3% детей — снижено, а у 31% — в пределах нормы. У больных ДЦП основной группы чаще отмечалось повышение уровня β -CrossLaps, чем у пациентов группы сравнения (72 и 57% соответственно). При этом нами выявлена значимая умеренная корреляция между концентрациями остеокальцина и β -CrossLaps в крови ($r = 0,596$;

$p < 0,05$), что, возможно, указывает на активацию остеорепарации (повышение уровня остеокальцина) в ответ на ускорение резорбции костной ткани у больных ДЦП.

Обсуждение

Использование маркеров метаболизма костной ткани у больных ДЦП с различной выраженностью нарушений больших МФ является актуальной задачей. Ранее было показано, что минерализация костной ткани имеет прямую корреляцию с тяжестью нарушений больших

Таблица 3 / Table 3

Изменения показателей метаболизма костной ткани больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ
 Changes in bone metabolism indices in CP patients with different levels of motor function disorders

Показатель Index		IV–V уровни IV–V levels (n = 18)		I–III уровни I–III levels (n = 14)		Все пациенты All patients (n = 32)	
		n	%	n	%	n	%
Общий кальций, ммоль/л Total Calcium, mmol/L	Норма / Normal	15	83	14	100	29	91
	Снижен / Reduced	3	17	–	–	3	9
	Повышен / Elevated	–	–	–	–	–	–
Фосфаты, ммоль/л Phosphates, mmol/L	Норма / Normal	18	100	14	100	32	100
	Снижен / Reduced	–	–	–	–	–	–
	Повышен / Elevated	–	–	–	–	–	–
Щелочная фосфатаза, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/L	Норма / Normal	18	100	14	100	32	100
	Снижен / Reduced	–	–	–	–	–	–
	Повышен / Elevated	–	–	–	–	–	–
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	Норма / Normal	14	78	3	21	17	53
	Снижен / Reduced	4	22	11	79	15	47
	Повышен / Elevated	–	–	–	–	–	–
ПТГ, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	Норма / Normal	18	100	12	86	30	94
	Снижен / Reduced	–	–	1	7	1	7
	Повышен / Elevated	–	–	1	7	1	3
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/ml	Норма / Normal	15	83	14	100	29	91
	Снижен / Reduced	3	17	–	–	3	9
	Повышен / Elevated	–	–	–	–	–	–
β -CrossLaps, нг/мл β -CrossLaps, ng/ml	Норма / Normal	4	22	6	43	10	31
	Снижен / Reduced	1	6	–	–	1	3
	Повышен / Elevated	13	72	8	57	21	66

Таблица 4 / Table 4

Изменения концентраций в крови маркеров метаболизма костной ткани больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ
 Changes in blood concentrations of markers of bone metabolism in CP patients with different levels of motor function disorders

Показатель Index		IV–V уровни IV–V levels	I–III уровни I–III levels	p
Общий кальций, ммоль/л Total Calcium, mmol/L	$M \pm SD$	2.35 \pm 0.15	2.36 \pm 0.10	Total Calcium.
	95% ДИ / 95% CI	2.27–2.42	2.30–2.42	
Фосфаты, ммоль/л Phosphates, mmol/L	$M \pm SD$	1.60 \pm 0.14	1.63 \pm 0.13	0.454
	95% ДИ / 95% CI	1.53–1.67	1.56–1.71	
Щелочная фосфатаза, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/L	$M \pm SD$	156 \pm 43	170 \pm 41	0.351
	95% ДИ / 95% CI	135–177	146–194	
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	Me [Q ₁ ; Q ₃] min; max	30.50 (21.88–51.75) 11; 70	29.07 (22.52–39.00) 18; 66	0.849
	ПТГ, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	Me [Q ₁ ; Q ₃] min; max	27.8 (18.0–40.0) 14; 71	
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/ml	$M \pm SD$	77.26 \pm 21.62	81.76 \pm 21.98	0.591
	95% ДИ / 95% CI	65.29–89.23	68.47–95.04	
β -CrossLaps, нг/мл β -CrossLaps, ng/ml	$M \pm SD$	1.45 \pm 0.43;	1.61 \pm 0.25;	0.274
	95% ДИ / 95% CI	1.20–1.70	1.45–1.76	

МФ у больных ДЦП, что объясняет развитие остеопении и остеопороза, особенно у детей со спастическими формами ДЦП [39]. В отличие от взрослых, уменьшен-

ная МПКТ у больных ДЦП не связана с потерей костной ткани, а происходит из-за дефицита её развития [35].

При определении изменений метаболизма костной ткани используются маркеры формирования кости (остеокальцин, щелочная фосфатаза, кальций, фосфор, паратгормон, витамин D). Нами был также оценён маркер резорбции — карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps) — который редко изучается у детей с ДЦП [37]. У большинства детей (66%) мы получили высокие показатели β -CrossLaps, что вполне определённо свидетельствует о том, что нарушение обмена способно негативно сказываться на минеральной плотности костной ткани и являться предиктором остеопении. Высокие уровни маркеров резорбции у детей с тяжёлыми неврологическими нарушениями, которые не имеют возможности самостоятельно передвигаться, свидетельствуют о костных перестройках и потерях. При верификации остеопении и остеопороза повышенный уровень β -CrossLaps обязательно должен рассматриваться одновременно с показателями остеокальцина, 25(OH)D, паратгормона, а также с учётом периода полового развития. Значения других маркеров оказались у преобладающей части пациентов в пределах нормальных значений, т.к. наблюдаемые нами дети систематически получают реабилитационные мероприятия, терапию витамином D.

Длительное лечение ПЭП изменяет костный метаболизм и может быть фактором риска остеопении у детей, хотя при этом нет указаний на наличие/отсутствие саплементации витамином D [40, 41]. Снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, вызванное приёмом ПЭП, может приводить к уменьшению всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемии, реактивному гиперпаратиреозу и изменению метаболизма костной ткани [42–44]. У детей, получающих ПЭП и саплементацию витамином D, установлено увеличение содержания маркеров костного метаболизма, однако корреляции между костными маркерами и уровнями 25(OH)D не выявлено [45, 46]. Вероят-

Таблица 5 / Table 5

Изменения содержания маркеров метаболизма костной ткани в крови больных ДЦП и эпилепсией
Changes in the blood content of markers of bone metabolism in CP patients and epilepsy

Показатель Index		Пациенты с эпилепсией Patients with epilepsy	Пациенты без эпилепсии Patients without epilepsy	<i>p</i>
<i>n</i>		11	21	
Общий кальций, ммоль/л Total Calcium, mmol/L	<i>M</i> ± <i>SD</i> 95% ДИ / 95% CI	2.40 ± 0.12 2.32–2.48	2.33 ± 0.13 2.27–2.39	0.146
Фосфаты, ммоль/л Phosphates, mmol/L	<i>M</i> ± <i>SD</i> 95% ДИ / 95% CI	1.62 ± 0.16 1.51–1.73	1.61 ± 0.12 1.56–1.67	0.894
Щелочная фосфатаза, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/l	<i>M</i> ± <i>SD</i> 95% ДИ / 95% CI	155 ± 37 131–180	166 ± 45 145–186	0.519
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	Me [Q ₁ ; Q ₃] min; max	39.00 [25.50; 61.50] 11.00; 70.00	28.15 [21.50; 37.00] 15.00; 70.00	0.241
ПТГ, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	Me [Q ₁ ; Q ₃] min; max	37.0 [17.6; 47.5] 12.8; 71.0	29.5 [20.0; 37.0] 11.0; 94.5	0.706
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/ml	<i>M</i> ± <i>SD</i> 95% ДИ / 95% CI	75.47 ± 23.31 57.55–93.39	81.19 ± 21.00 71.07–91.31	0.522
β -CrossLaps, нг/мл β -CrossLaps, ng/ml	<i>M</i> ± <i>SD</i> 95% ДИ / 95% CI	1.33 ± 0.48 0.93–1.73	1.61 ± 0.27 1.47–1.74	0.071

Таблица 6 / Table 6

Обеспеченность витамином D больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ, *n* (%)
Vitamin D adequacy in CP patients with different levels of motor function disorders, *n* (%)

Концентрация витамина D Vitamin D concentration	IV–V уровни IV–V levels	I–III уровни I–III levels	Все пациенты All patients	<i>p</i>
Всего Total	18	14	32	
Нормальная (30–100 нг/мл) Normal (30–100 ng/ml)	9 (50)	7 (50)	16 (50)	0,435
Недостаточность (20–30 нг/мл) Insufficient (20–30 ng/ml)	5 (28)	6 (43)	11 (34)	
Дефицит (< 20 нг/мл) Deficient (< 20 ng/ml)	4 (22)	1 (7)	5 (16)	
Саплементация Supplementation	6 (33)	6 (43)	12 (38)	0,718

Таблица 7 / Table 7

Обеспеченность витамином D больных ДЦП и эпилепсией, *n* (%)
Vitamin D provision in CP patients with epilepsy, *n* (%)

Концентрация витамина D Vitamin D concentration	Дети с эпилепсией Children with epilepsy	Дети без эпилепсии Children without epilepsy	<i>p</i>
Всего Total	11	21	
Нормальная (30–100 нг/мл) Normal (30–100 ng/ml)	6 (55)	10 (48)	0.825
Недостаточность (20–30 нг/мл) Insufficient (20–30 ng/ml)	3 (27)	8 (38)	
Дефицит (< 20 нг/мл) Deficient (< 20 ng/ml)	2 (18)	3 (14)	
Саплементация Supplementation	3 (27)	9 (43)	0.465

но, ПЭП могут изменять МПКТ за счёт независимых от витамина D эффектов, хотя точные механизмы этих патологических изменений пока не выяснены. Предполагают, что ПЭП воздействуют непосредственно на костные клетки путём ингибирования секреции остеокальцина и пролиферации остеобластов, способствуя потере костной массы в долгосрочной перспективе [42, 47, 48].

В нашей работе мы не выявили значимой разницы между концентрациями витамина D у детей с эпилепсией и без неё. Наблюдаемые нами пациенты имели низкий процент саплементации витамина D (38%), при этом у половины из них установлен гиповитаминоз D, что может также способствовать развитию остеопении.

Факторами, затрудняющими интерпретацию полученных нами данных, можно считать относительно небольшую выборку включённых в работу пациентов и широкий разброс референсных значений биомаркеров для больных ДЦП разного возраста. Переломы в анамнезе, отсутствие саплементации витамина D, низкая физическая активность, высокие уровни двигательных нарушений по классификации GMFCS, приём противосудорожных препаратов у больных ДЦП являются факторами риска развития остеопороза. Это необходимо учитывать при лечении и реабилитации больных ДЦП и следовать современным рекомендациям: ежегодно проводить денситометрию с обязательным учётом костного возраста, роста, анализ микронутриентного статуса (витамин D, кальций, магний, фосфор), изменения уровней паратгормона [49]. Всем пациентам с ДЦП также рекомендуется постоянный приём витамина D в суточной дозировке 800–1000 МЕ под контролем концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, не менее чем 1 раз в 6–12 мес [50].

Таким образом, низкая МПКТ преобладает у больных ДЦП с различными уровнями нарушений МФ, связана с нарушениями метаболизма костной ткани и определяет значительный риск переломов. Однако определение биомаркеров костного метаболизма у больных ДЦП не является показательным в выявлении остеопении и остеопороза в связи с особенностями статуса этих пациентов: сниженной двигательной активностью, задержкой роста и психофизического развития.

Литература

(п.п. 1–6; 11–27; 30; 31; 33–37; 39–50 см. References)

7. 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. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.008>
8. Крохина К.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Беляева И.А. Динамика маркеров остеогенеза у новорожденных детей в норме и при патологии. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011; 3(4): 25–31.
9. Крохина К.Н., Смирнов И.Е., Беляева И.А. Особенности формирования костной ткани у новорожденных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; (5): 36–41.
10. Смирнов И.Е., Крохина К.Н., Кучеренко А.Г., Зайниддинова Р.С., Беляева И.А. Маркеры остеогенеза у новорожденных детей в норме и при патологии. *Российский педиатрический журнал*. 2011; (5): 13–8.
28. Кенис В.М., Богданова С.Л., Прокопенко Т.Н., Сапоговский А.В., Киселева Т.И. Биомаркеры метаболизма костной ткани у детей с церебральным параличом, способных к передвижению. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2019; 7(4): 79–86. <https://doi.org/10.17816/PTORS7479-86>
29. Смирнов И.Е., Рошаль Л.М., Кучеренко А.Г., Карасева О.В., Понина И.В. Изменения содержания костных биомаркеров и

цитоксинов в сыворотке крови при сочетанной травме у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(6): 371–8. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378>

32. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010; 89(5): 73–7.
38. Смирнова Г.И., Румянцев Р.Е. Витамин D и аллергические болезни у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(3): 166–72. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-166-172>

References

1. Ward L.M., Weber D.R., Munns C.F., Högl W., Zemel B.S. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(5): e2088–97. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgcz294>
2. Sakai T., Honzawa S., Kaga M., Iwasaki Y., Masuyama T. Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. *Brain Dev.* 2020; 42(3): 256–63. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.12.010>
3. Yaşar E., Adigüzel E., Arslan M., Matthews D.J. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018; 22(1): 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.08.001>
4. Gulati S., Sondhi V. Cerebral palsy: an overview. *Indian J. Pediatr.* 2018; 85(11): 1006–16. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2475-1>
5. Henderson R.C., Lark R.K., Gurka M.J., Worley G., Fung E.B., Conaway M., et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics*. 2002; 110(1 Pt. 1): e5. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e5>
6. Henderson R.C., Kairalla J.A., Barrington J.W. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *J. Pediatr.* 2005; 146(6): 769–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.02.024>
7. Galashevskaya A.A., Pochkaylo A.S. Modern approaches to prevention and treatment of osteoporosis in children with cerebral palsy. *Pediatr. Vostochnaya Evropa*. 2021; 9(1): 94–106. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.008> (in Russian)
8. Krokhnina K.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Belyaeva I.A. The dynamics of osteogenesis markers in newborns of various gestational age. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011; 3(4): 25–31. (in Russian)
9. Krokhnina K.N., Smirnov I.E., Belyaeva I.A. The specific features of bone formation in newborns. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; (5): 36–41. (in Russian)
10. Smirnov I.E., Krokhnina K.N., Kucherenko A.G., Zayniddinova R.S., Belyaeva I.A. Markers of osteogenesis in healthy and sick neonates. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011; (5): 13–8. (in Russian)
11. Leal-Martínez F., Franco D., Peña-Ruiz A., Castro-Silva F., Escudero-Espinosa A.A., Rolón Lacarrier O.G., et al. Effect of a nutritional support system (diet and supplements) for improving gross motor function in cerebral palsy: an exploratory randomized controlled clinical trial. *Foods*. 2020; 9(10): 1449. <https://doi.org/10.3390/foods9101449>
12. Sellier E., Uldall P., Calado E., Sigurdardottir S., Torrioli M., Platt M. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976–1998. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16(1): 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.10.003>
13. Petty S., Wilding H., Wark J. Osteoporosis associated with epilepsy and the use of anti-epileptics – a review. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2016; 14(2): 54–65. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0302-7>
14. Ko A., Kong J., Samadov F., Mukhamedov A., Kim Y., Lee Y., et al. Bone health in pediatric patients with neurological disorders. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020; 25(1): 15–23. <https://doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.15>
15. Nurković J.S., Petković P., Tiosavljević D., Vojinović R. Measurement of bone mineral density in children with cerebral palsy from an ethical issue to a diagnostic necessity. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 7282946. <https://doi.org/10.1155/2020/7282946>
16. Moghadam N., Teimouri A., Khajeh A., Hoseini S. Bone metabolism disorder in epileptic children. *Iran. J. Child Neurol.* 2018; 12(2): 17–24.
17. Miziak B., Chrościńska-Krawczyk M., Czuczwar S. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019; 18(8): 679–89. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1625887>
18. Finbråten A.K., Syversen U., Skranes J., Andersen G.L., Stevenson R.D., Vik T. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy. *Osteoporos. Int.* 2015; 26(1): 141–50. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2840-0>

19. Iorgi N., Maruca K., Patti G., Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 32(4): 477–98. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.06.002>
20. Albaghdadi O., Alhalabi M., Alourfi Z., Youssef L. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016; 146: 52–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.019>
21. Likasitthananon N., Nabangchang C., Simasathien T., Vichutavate S., Phatarakijirund V., Suwanpakdee P. Hypovitaminosis D and risk factors in pediatric epilepsy children. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 432. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02906-7>
22. Bell K.L., Benfer K.A., Ware R.S., Patrao T.A., Garvey J.J., Arvedson J.C., et al. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2019; 61(10): 1175–81. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14220>
23. Sees J., Sitoula P., Dabney K., Holmes L. Jr., Rogers K.J., Kecskemethy H.H., et al. Pamidronate treatment to prevent reoccurring fractures in children with cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* 2016; 36(2): 193–7. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000421>
24. Marrani E., Giani T., Simonini G., Cimaz R. Pediatric osteoporosis: diagnosis and treatment considerations. *Drugs.* 2017; 77(6): 679–95. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0715-3>
25. Song L. Calcium and bone metabolism indices. *Adv. Clin. Chem.* 2017; 82: 1–46. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005>
26. Vasikaran S., Eastell R., Bruyere O., Foldes A., Garnero P., Griesmacher A. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos. Int.* 2011; 22(2): 391–420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
27. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S., Datta H., Van Laar J. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med.* 2013; 11: 201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
28. Kenis V., Bogdanova S., Prokopenko T., Sapogovskiy A., Kiseleva T. Bone metabolism biomarkers in talking children with cerebral palsy. *Pediatric Traumatol. Orthop. Reconstr. Surg.* 2019; 7(4): 79–86. <https://doi.org/10.17816/PTORs7479-86>
29. Smirnov I.E., Roshal' L.M., Kucherenko A.G., Karaseva O.V., Ponina I.V. Changes in the blood serum content of bone biomarkers and cytokines in children with combined trauma. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(6): 371–8. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378> (in Russian)
30. Sakai T., Honzawa S., Kaga M., Iwasaki Y., Masuyama T. Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. *Brain Dev.* 2020; 42(3): 256–63. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.12.010>
31. Lewiecki E.M., Gordon C.M., Baim S., Binkley N., Bilezikian J.P., Kendler D.L., 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): 1369–78. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0689-9>
32. Arsent'ev V.G., Aseev M.V., Baranov V.S. Study of bone mineral density in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2010; 89(5): 73–7. (in Russian)
33. Weber D.R., Boyce A., Gordon C., Högl W., Kecskemethy H.H., Misra M., et al. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: the 2019 official pediatric positions of the ISCD. *J. Clin. Densitom.* 2019; 22(4): 567–89. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.002>
34. Houlihan C.M., Stevenson R.D. Bone density in cerebral palsy. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2009; 20(3): 493–508. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2009.04.004>
35. Ozel S., Switzer L., Macintosh A., Fehlings D. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; 58(9): 918–23. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13196>
36. Akhter N., Khan A., Ayyub A. Motor impairment and skeletal mineralization in children with cerebral palsy. *J. Pak. Med. Assoc.* 2017; 67(2): 200–3.
37. Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R., Holland C.V. Serum CrossLaps: Pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin. Chem.* 2002; 48(4): 671–3.
38. Smirnova G.I., Rumyantsev R.E. Vitamin D and allergic diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(3): 166–72. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-166-172> (in Russian)
39. Tatay Diaz A., Farrington D.M., Downey Carmona F.J., Macias Moreno M.E., Quintana del Olmo J.J. Bone mineral density in a population with severe infantile cerebral palsy. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* 2012; 56(4): 306–12. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2012.03.001> (in Spanish)
40. Gissel T., Poulsen C.S., Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin. Drug Saf.* 2007; 6(3): 267–78. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.3.267>
41. Petty S.J., O'Brien T.J., Wark J.D. Antiepileptic medication and bone health. *Osteoporos. Int.* 2007; 18(2): 129–42. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0185-z>
42. Suljic E.M., Mehicevic A., Mahmutbegovic N. Effect of long-term carbamazepine therapy on bone health. *Med. Arch.* 2018; 72(4): 262–6. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.262-266>
43. Min L., Chunyan W., Biaoxue R. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1984-7>
44. Tosun A., Erisen Karaca S., Unuvar T., Yurekli Y., Yenisey C., Omurlu I.K. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. *Childs Nerv. Syst.* 2017; 33(1): 153–8. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3258-0>
45. Abdullah A.T., Mousheer Z.T. Vitamin D status in epileptic children on valproic acid; a case-control study. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8(1): e13.
46. Verrotti A., Greco R., Latini G., Morgese G., Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia.* 2002; 43(12): 1488–92. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.13002.x>
47. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr. Drugs.* 2015; 17(2): 141–50. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0115-z>
48. Koo D., Hwang K., Han S., Kim J., Joo E., Shin W., et al. Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108(3): 442–7. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.09.009>
49. Romano C., Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L., et al. European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(2): 242–64. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001646>
50. Penagini F., Marni C., Fabiano V., Brunetti D., Dilillo D., Zucconi G.V. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children. *Nutrients.* 2015; 7(11): 9400–15. <https://doi.org/10.3390/nu7115469-59>

Сведения об авторах:

Маслова Наталья Александровна, врач-педиатр отделения неотложной педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, аспирант каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), maslova.na@nczd.ru; **Боровик Татьяна Эдуардовна**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), borovik@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, direktor@nczd.ru; **Бушueva Татьяна Владимировна**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ ИВ и ДПО ФГБУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, bushueva@nczd.ru; **Кузенкова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., начальник Центра детской психоневрологии, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), kuzenkova@nczd.ru; **Черников Владимир** канд. мед. наук, врач-педиатр, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, chernikov@nczd.ru; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, зав. ЦКДЛ с группой экспресс-диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), semikina@nczd.ru; **Маврикиди Елена Федоровна**, врач ЦКДЛ с группой экспресс-диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, mavrikidi.ef@nczd.ru; **Ежова Анастасия Александровна**, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ezhova1999@mail.ru; **Соколова Анастасия Алексеевна**, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), tigersun@bk.ru