

Министерство здравоохранения Московской области

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»



МОНИКИ

1775

**Пособие
для
врачей**

Остеопороз при воспалительных заболеваниях кишечника

Москва
2015

Министерство здравоохранения Московской области

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

«Утверждаю»

Заместитель директора
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
по науке, образованию и международным связям
профессор А.В. Молочков

Остеопороз при воспалительных заболеваниях кишечника

Пособие для врачей

Москва
2015

В пособии для врачей описаны основные механизмы формирования остеопороза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Рассмотрено влияние клинических параметров заболевания на резорбцию костной ткани при язвенном колите и болезни Крона. Представлены данные собственного исследования, приведены закономерности снижения минеральной плотности кости в зависимости от длительности заболевания и вида терапии на примере больных Московской области.

Пособие предназначено для гастроэнтерологов, педиатров, врачей общей практики.

Авторы:

М.В. Турбина

Е.А. Белоусова, д-р мед. наук, профессор

Рецензенты:

А.Ф. Логинов – проректор по учебной и методической работе института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, канд. мед. наук

Э.П. Яковенко – заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, академик РАЕН, д-р мед. наук, профессор

ISBN 978-5-98511-281-8



МОНИКИ

1775

Введение

Актуальность проблемы остеопороза при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) обусловлена высокой частотой у таких пациентов нарушений костного обмена, причины и механизмы которых не выяснены. Наиболее распространена лекарственная гипотеза, поскольку базисная терапия ВЗК (язвенного колита и болезни Крона) включает стероидные гормоны. Однако ряд авторов предполагают, что остеопения при болезни Крона представляет особое внекишечное проявление заболевания, патогенез которого еще не изучен.

Нарушения минеральной плотности костной ткани часто выявляются у больных с впервые установленным диагнозом ВЗК, не получавших лечения. Согласно данным небольшого количества доступных источников литературы, причинами остеопении и/или остеопороза при ВЗК, кроме глюкокортикоидной терапии, могут служить:

- аутоиммунный механизм развития остеопороза, в данном случае рассматривающийся как внекишечное проявление заболевания (чаще наблюдается при болезни Крона);
- нарушение всасывания кальция и других электролитов при поражениях кишечника;
- дефицит витамина D.

В настоящее время дефицит витамина D рассматривается как патогенетический фактор ВЗК. В ряде работ отмечено достоверное снижение уровня витамина D у пациентов с такими заболеваниями. Обнаружено, что уровень этого витамина у больных с впервые выявленными язвенным колитом и болезнью Крона в зимний период достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. Доказано также противовоспалительное действие витамина D, оказываемое за счет снижения продукции цитокинов.

Получены данные об иммуномодулирующих свойствах витамина D, который ингибирует активацию и пролиферацию Т-клеток. Нарушение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, дефицит витамина D и недостаточная печеночно-кишечная циркуляция его активных метаболитов при диарее, приводящие к гипокальциемии, провоцируют вторичную гиперфункцию паращитовидных желез; следствием этих факторов является остеопения.

Таким образом, остеопороз – серьезная проблема при ВЗК, требующая дальнейшего изучения. Тактика лечения основного ВЗК и ассоциированного с ним остеопороза должна быть индивидуализирована в зависимости от механизма развития последнего. Так, если остеопороз

служит системным внекишечным проявлением ВЗК, обязательна базисная иммуносупрессивная терапия. В случае дефицита витамина D его коррекция позитивно скажется не только на проявлении остеопороза, но, возможно, и на активности основного заболевания. Все вышеизложенное обосновывает необходимость детального изучения механизмов развития остеопороза при ВЗК.

Общие сведения об остеопорозе

Снижение минерализации костей проходит несколько стадий – от минимального уменьшения минеральной плотности кости (МПК) до остеопороза, который представляет собой системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы в единице объема с нарушением микроархитектоники кости и приводящее к повышенному риску переломов. По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз как причина инвалидизации и смертности больных вследствие переломов костей занимает четвертое место среди неинфекционных болезней, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. Один из показателей распространенности остеопороза – частота переломов тел позвонков (в России составляет 11,8%, в среднем по Европе – 12%). Согласно статистике Федерального центра профилактики остеопороза Минздрава России, измерение МПК среди жителей Москвы выявило остеопороз у 28% обследованных и остеопению у 50%.

Процессы формирования и резорбции костной ткани происходят непрерывно. Современные авторы отдают предпочтение теории интермедиарной организации скелета, стержнем которой является морфофункциональное понятие «базисная многоклеточная единица». Это участок костной ткани, описываемый также как «преобразующий блок» или «обособленный ремоделирующий пакет», в котором протекают сопряженные по времени процессы локальной резорбции и образования кости, что обозначается еще термином «ремоделирование». В базисную многоклеточную единицу входят остеокласты, остеобласты, активные мезенхимальные клетки, капиллярные петли. Клеточный состав костной ткани представлен следующими элементами: остеобласты – костеобразующие клетки, обладающие способностью к белковому синтезу; остециты – метаболически неактивные лакунарные клетки.

Основную роль в регионарной костной резорбции играют остеокласты – гигантские многоядерные клетки, принадлежность которых к гемо-

поэтической системе твердо установлена. Функции остеокластов регулируются:

- кальцитонином (снижает активность и количество остеокластов, тормозит мобилизацию кальция из кости);
- уровнем кальция в крови (повышение концентрации кальция снижает экспрессию подосом, формирование которых необходимо для выполнения остеокластами костной резорбции);
- паратиреоидным гормоном (рецепторы к этому гормону находятся на остеобластах, которые активируют остеокласты);
- активными метаболитами витамина D.

В процессах ремоделирования кости активно участвуют моноциты и макрофаги, обнаруженные вблизи мест костной резорбции и рассматриваемые как потенциальные предшественники остеокластов. Одна из важнейших функций моноцитов и макрофагов в отношении костной ткани – продукция фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Эффектами ФНО- α в отношении кости считаются стимулирование костной резорбции, ингибирование костного формирования, индукция гиперкальциемии [4, 10]. Активный метаболит витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) влияет на скелетные эффекты, активизируя Т- и В-лимфоциты, имеющие рецепторы к витамину D, и подавляя пролиферацию Т-хелперов. Выявлена роль интерлейкинов (ИЛ) в поддержании равновесия между резорбцией и костеобразованием: например, ИЛ-1 стимулирует коллагеназу, разрушающую хрящ, а также опосредованно потенцирует костную резорбцию; интерферон- γ служит потенциальным ингибитором ИЛ-1. Согласно эпидемиологическим данным, уровень ИЛ-6 выступает предиктором потери костной ткани у здоровых женщин в постменопаузе. Нарушение нормального цикла костного ремоделирования и метаболическая патология костной системы реализуются вышеуказанными механизмами.

Различают два основных типа остеопороза: первичный (идиопатический, инволюционный) и вторичный (обусловленный гиперкортизолизмом, заболеваниями соединительной ткани, хроническими неврологическими заболеваниями, опухолями и др.). Патология желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, в том числе ВЗК, также может служить причиной вторичного остеопороза. Первичный тип остеопороза является преобладающим, вторичный чаще всего регистрируется на фоне эндокринной патологии или при приеме глюкокортикостероидов [2, 4].

Глюкокортикоидная терапия относится к важным факторам риска возникновения вторичного остеопороза. Так, относительный риск переломов головки бедренной кости при ревматоидном артрите на фоне приема глюкокортикостероидов выше в 2 раза, чем в популяции, а позвоночника – в 4–5 раз. Потеря костной массы наблюдается как в поясничном, так и в шейном отделах позвоночника уже в первый год лечения глюкокортикостероидами. Минимальная дозировка, при которой развивается остеопороз, составляет 7,5 мг/сут. По данным литературы, 30–50% больных, применяющих глюкокортикостероиды, имеют переломы.

Нельзя недооценивать роль витамина D в ремоделировании костной ткани. Активной формой витамина D является кальцитриол – $1,25(\text{OH})_2$ холекальциферол. Всасывание витамина D происходит в проксимальном отделе тонкой кишки в присутствии желчи. После всасывания кальциферол обнаруживается в составе хиломикронов в свободном виде и частично в форме эфира. В крови большая часть витамина D находится в связанном состоянии с гамма-глобулинами и альбуминами. Депонируется витамин D главным образом в жировой ткани, основные процессы его биотрансформации происходят в коже, печени и почках. Свои функции кальциферол выполняет в виде активных форм 25-оксикальциферола (образуется в почках, служит основной транспортной формой), 1,25-диоксикальциферола и 24,25-диоксикальциферола (гормональные формы витамина D, регулирующие на генетическом уровне синтез белков, ответственных за всасывание кальция и другие эффекты).

Основная функция витамина D – поддержание сывороточной концентрации кальция и фосфора, необходимой для осуществления процессов минерализации и ремоделирования костной ткани, поддержания клеточных процессов, нервно-мышечной функции. В клетках слизистой оболочки кишечника витамин D стимулирует синтез белка-носителя, необходимого для транспорта кальция. Эффект паратгормона, проявляющийся усилением адсорбции кальция, осуществляется полностью через его стимулирующее действие на продукцию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ почками.

В последние годы доказано, что способностью синтезировать метаболиты витамина D_3 обладают клетки многих органов и тканей. Открытие Н.Ф. De Luca специфических рецепторов для витамина D не только в классических тканях-мишенях, но и в других тканях указывает на более широкие функции витамина, чем только регуляция обмена кальция

и остеогенеза. Витамин D стимулирует апоптоз в большинстве раковых клеток, стабилизирует хромосомальные структуры, предотвращает повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты, вызванные эндогенными факторами.

Регулирование различных протоонкогенов, дифференцирование и антипролиферативные эффекты в отношении ряда злокачественных опухолей человека позволяют оценивать витамин D как новый гормон, который может иметь физиологическое и клиническое значение в канцерогенезе. Доказано, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ оказывает влияние на пролиферацию эпителия двенадцатиперстной кишки человека. Скорость образования крипталльных клеток после добавления витамина D к культуре клеток двенадцатиперстной кишки снижается почти вдвое. Таким образом, витамин D₃ угнетает пролиферацию дуоденального эпителия и снижает риск опухолей двенадцатиперстной кишки. Для проверки гипотезы, что витамин D выступает фактором профилактики колоректального рака, в США проведен анализ географического распределения случаев смерти от этого вида рака. Наиболее высокая смертность от данной патологии наблюдалась в местах, где люди были наименее подвержены воздействию естественного солнечного света, – больших городах и сельских районах в высоких широтах. Частота смерти имела обратную ассоциацию со средней ежедневной величиной солнечной радиации, проникающей через атмосферу. По другим данным, наиболее высокое потребление витамина D было связано с уменьшением риска колоректального рака. На основании данных ряда эпидемиологических исследований высказывается предположение, что в большинстве случаев рак толстой кишки мог быть предотвращен регулярным приемом кальция и витамина D. В других работах было показано, что воздействие солнечного света снижает количество случаев смерти от рака поджелудочной железы.

Панкреатические островки и клетки протоков поджелудочной железы производят 25(OH)D₃ – 1 α -гидролазу, которая способствует генерации биологически активной формы витамина D. А значит, концентрация витамина D может воздействовать на панкреатическую функцию и, возможно, развитие рака поджелудочной железы. В эксперименте доказано, что аналоги витамина D оказывают ингибирующее действие на клетки опухоли поджелудочной железы. По результатам другого исследования, вопреки ожиданиям, лица с более высоким исходным уровнем витамина D отличались увеличенным риском рака поджелудочной железы по сравнению с лицами с более низким статусом. В эксперимен-

те действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на клетки островкового аппарата поджелудочной железы значительно уменьшило экспрессию ИЛ-6 и НЛA-антигенов класса I, воздействие цитотоксических Т-лимфоцитов. Авторы сделали вывод: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может играть роль в предотвращении сахарного диабета 1-го типа и нарушений состояния островкового аппарата. *In vitro* пролиферация клеток рака печени в значительной степени замедлялась при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [4, 5].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ влияет на скелетные эффекты, активизируя Т- и В-лимфоциты, имеющие рецепторы к витамину D, подавляя пролиферацию Т-хелперов. Y. Zhu и соавт. опубликовали экспериментальные данные, продемонстрировавшие способность витамина D подавлять высвобождение ФНО- α и повышать синтез ИЛ-10 [4]. К.К. Witte, A.L. Clarke при анализе своих исследований отметили, что применение витамина D в дозах 400 МЕ и ниже не влияло на концентрацию цитокинов. Можно предположить, что существуют пороговые дозы витамина D, необходимые для реализации иммуномодулирующих и скелетных эффектов данного гормона.

Механизмы снижения минеральной плотности кости при воспалительных заболеваниях кишечника

ВЗК – группа хронических болезней, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки: трансмуральным при болезни Крона и в пределах слизистой оболочки при язвенном колите. Несмотря на ряд различий, эти заболевания схожи по патогенезу, некоторым клиническим проявлениям и подходам к лечению. Распространенность язвенного колита колеблется от 28 до 117, болезни Крона – от 34 до 146 больных на 100 тыс. населения в зависимости от этнической принадлежности и географической зоны. Наибольшую распространенность этих заболеваний отмечают в странах Северной Европы, США, Канаде, Израиле. Распространенность ВЗК в России, по предварительным данным, варьирует от 22,3 до 31 на 100 тыс. населения. В Московской области заболеваемость язвенным колитом составляет $2,2/10^5$, а болезнью Крона – $0,8/10^5$.

Пик начала заболевания ВЗК приходится на возраст 20–40 лет. Большинство специалистов считают, что ВЗК обусловлены различными этиологическими факторами, которые при наличии генетической предрасположенности запускают патогенетические механизмы аутоим-

мунного воспаления. Клиническая картина ВЗК включает хорошо известные кишечные и ряд внекишечных системных проявлений. Частота системных проявлений и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, по данным разных авторов, колеблется при язвенном колите в интервале 24–45%, при болезни Крона – 30–61%.

Одним из внекишечных проявлений ВЗК является остеопороз. В основе поражения костно-мышечной системы при данной патологии лежат длительно текущее хроническое воспаление, нарушение всасывания кальция и витамина D, гипотрофия и терапия глюкокортикостероидами. Существенного влияния активности заболевания на физиологию костей и потерю костной массы до недавнего времени установлено не было. Базисная терапия ВЗК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры. Частота применения глюкокортикостероидов, особенно при болезни Крона, составляет более 50%, а длительность приема пациентами – от 3 недель до 6 месяцев. Ежегодная потеря костной массы у больных ВЗК составляет 3%, а у принимающих стероидные гормоны – 6% (риск одинаковый у мужчин и женщин). S. Vollani и соавт. сравнили частоту возникновения переломов у 3 групп пациентов: с болезнью Крона, никогда не получавших стероидов (100 человек); лечившихся глюкокортикостероидами в анамнезе (82); принимающих глюкокортикостероиды (91). Частота переломов в этих группах составила 12,2–15,6% и статистически не различалась, то есть не зависела от назначения глюкокортикостероидов. Авторы предположили, что снижение МПК при болезни Крона представляет особое внекишечное проявление заболевания, патогенез которого еще недостаточно изучен. Тем не менее классическими факторами риска развития потери костной массы и остеопоротических переломов считается активность воспалительного процесса.

В отличие от болезни Крона остеопороз при язвенном колите обычно диагностируется не в момент манифестации заболевания, а на фоне лечения глюкокортикостероидами. В последних перекрестных исследованиях бóльшие потери костной массы выявлены при болезни Крона. В 2003 г. D.M. Reffitt и соавт. показали, что пациенты с болезнью Крона и язвенным колитом могут нормализовать плотность костной ткани позвонков и головки бедренной кости, в случае если они находятся в стабильной ремиссии ВЗК более 3 лет.

Несмотря на разноречивые данные литературы, распространение метаболического поражения костей при этих заболеваниях велико.

S. Ardizzone и соавт. (1998) обнаружили при болезни Крона остеопению у 55% больных, остеопороз – у 36%; при язвенном колите остеопения зафиксирована у 68%, остеопороз – у 18%. E. Tsironi и соавт. выявили снижение МПК у 55% больных ВЗК. При болезни Крона остеопения была более выражена у женщин, половые различия при язвенном колите отсутствовали. Частота встречаемости и выраженность снижения МПК при язвенном колите были ниже, что обусловлено главным образом мальабсорбцией, вызванной воспалением или хирургической резекцией тонкой кишки при болезни Крона. Частота пониженной МПК при болезни Крона и язвенном колите достигла 25%. По другим данным, у больных ВЗК (преимущественно молодых пациентов от 20 до 40 лет) в нескольких продольных исследованиях обнаружена существенная потеря костной массы: при измерении плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника двойной абсорбциометрией (денситометрией) у 40–50% пациентов присутствует снижение плотности костной массы с Т-оценкой < 1 и $> -2,5$, свидетельствующее об остеопении; Т-оценка $< -2,5$, которая является показателем остеопороза, была выявлена в 5–37%.

Переломы позвонков у молодых пациентов с ВЗК не подлежат специальному учету в больницах и не прописаны в Международной классификации болезней, поэтому данные по заболеваемости и распространенности в этой группе пациентов отсутствуют. В Канаде и ряде европейских центров выявляли частоту бессимптомных переломов позвонков у пациентов с ВЗК, которая составила 15–22%: в Канаде – у 44 (20%) из 224 обследованных, в Германии – у 34 (22%) из 156, в Израиле – у 25 (14%) из 179. Вопреки ожиданиям, распространенность переломов позвонков у этих больных не коррелировала со степенью костной резорбции. Таким образом, эти исследования показывают отсутствие корреляции между степенью потери костной массы и распространенностью переломов позвонков у больных ВЗК. Авторы пришли к выводу, что снижение МПК служит лишь одним из многочисленных факторов риска, ведущих к повышению вероятности возникновения переломов у данной группы пациентов.

Активность болезни Крона и язвенного колита непосредственно связана с костной резорбцией. Действие провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) формирует синдром эндотоксемии при ВЗК. Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов приводит к повышению количества и активности остеокластов (один из механизмов по-

тери костной массы), непропорциональному сокращению костной силы, а соответственно, слабости и потере трабекулярной структуры. Дефицит кальция как результат синдрома мальабсорбции и/или неадекватной диеты приводит к сокращению пика костной массы и повышению уровня ее потери.

Вследствие длительного и существенного дефицита витамина D происходит размягчение костной ткани. Есть основания полагать, что этот витамин служит одним из внешних факторов, влияющих на развитие ВЗК. В ходе ранних исследований была выявлена высокая распространенность дефицита витамина D у пациентов с установленной болезнью Крона. Ряд авторов обнаружили, что уровень 25(OH)D у больных с впервые выявленными язвенным колитом и болезнью Крона в зимний период был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($39,9 \pm 18,4$ и $57,4 \pm 11,7$ нмоль/л соответственно, $p = 0,008$; референсный диапазон 25–70 нмоль/л). В другом исследовании было показано, что у больных с впервые выявленной болезнью Крона уровень 25(OH)D был достоверно ниже, чем у больных с впервые выявленным язвенным колитом ($9,0 \pm 9,3$ и $16,7 \pm 9,4$ нг/мл соответственно, $p = 0,0001$; референсный диапазон 15–60 нг/мл). Риск поражения костей увеличивается с длительностью анамнеза и коррелирует с активностью процесса, а также с применением глюкокортикостероидов.

Остеопороз при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в первую очередь связывают с синдромом мальабсорбции. У пациентов с лактазной недостаточностью вторичный гиперпаратиреоз на фоне гипокальциемии и дефицита витамина D обуславливает нарушение минерализации органического матрикса. После резекции желудка в 3–60% случаев нарушается обмен веществ в костях. Группа авторов в течение 6 лет после операций по созданию тонкокишечных анастомозов отмечали потерю кальция у 36% пациентов и признаки остеопении у половины обследованных больных. По данным исследования, проведенного в ЦНИИ гастроэнтерологии среди больных хроническим панкреатитом, остеопения встречается у 64,1% женщин и 48,9% мужчин. Однако в этом исследовании не был учтен возрастной фактор (участвовали пациенты всех возрастных групп). Экзокринная недостаточность поджелудочной железы приводила к увеличению частоты дефицита витамина D до 50%, а вторичного гиперпаратиреоза до 47%, по сравнению с больными хроническим панкреатитом с сохраненной функцией поджелудочной железы. При заболеваниях печени снижение МПК встречалось в 13–

56% случаев. Частота переломов у амбулаторных пациентов с хроническими болезнями печени, не страдающих алкоголизмом, колебалась от 6 до 18%, что в 2 раза выше, чем в контрольной группе, аналогичной по полу и возрасту. Степень потери костной массы возрастает с увеличением степени тяжести цирроза, поэтому пациенты с наиболее тяжелым клиническим течением заболевания становятся группой наивысшего риска развития переломов.

Согласно данным Т. Diamond и соавт., относительный риск развития переломов у мужчин с хроническими заболеваниями печени составляет 3,03, у женщин – 2,13. Патогенетические механизмы снижения МПК при патологии печени полностью не установлены. Известно, что уровень 25(OH)D₃ снижается при клинически выраженных заболеваниях печени. Интересно отметить: спустя 6–12 месяцев после успешной трансплантации печени костная масса начинает восстанавливаться. Немаловажную роль в развитии остеопороза играют курение и злоупотребление алкоголем, что способствует снижению уровня витамина D, уменьшению всасывания кальция в кишечнике.

Результаты исследования минеральной плотности кости у больных воспалительными заболеваниями кишечника

В отделении гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2012–2014 гг. проводилось исследование МПК у 79 пациентов с ВЗК (в том числе впервые диагностированным) обоего пола в возрасте от 20 до 40 лет, не оперированных по поводу данной патологии, с различной длительностью, протяженностью, локализацией, степенью активности процесса, получающих различные виды терапии: препараты 5-АСК, базисную терапию (глюкокортикостероиды), биологическую терапию (инфликсимаб) в сочетании с глюкокортикостероидами.

Обследованная группа больных состояла из 54 мужчин и 25 женщин. Средний возраст составил $28,6 \pm 1,1$ года, средняя длительность ВЗК – 2,82 года (от 4 месяцев до 11 лет), среди пациентов с болезнью Крона – $3,2 \pm 0,8$ года, с язвенным колитом – $2,2 \pm 0,5$ года. Наличие внекишечных проявлений выявлено у 34 (43%) человек (22 мужчины, 12 женщин). Таким образом, у мужчин в 2 раза чаще встречались внекишечные проявления ВЗК (артриты, пиодермия, иридоциклит, снижение МПК). Снижение минеральной плотности в группе больных

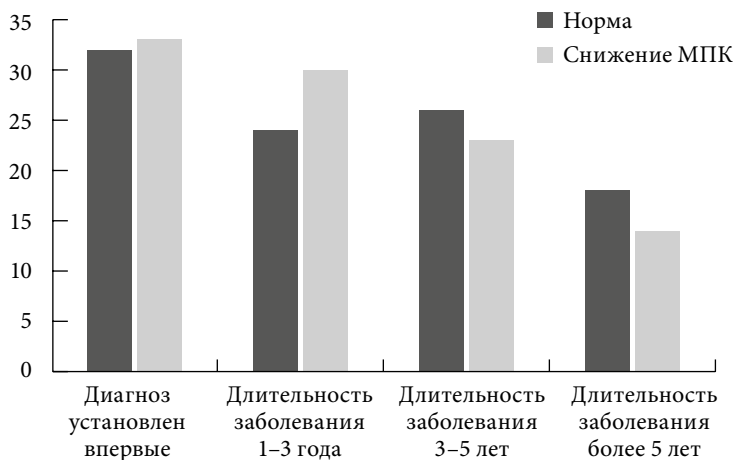


Рис. 1. Снижение минеральной плотности кости (МПК) в зависимости от длительности заболевания, %

язвенным колитом зафиксировано в 34,5% случаев, при болезни Крона – в 47,6%. Локализация ВЗК распределилась следующим образом: илеит – 12 (15,2%) пациентов, илеоколит – 2 (2,5%), колит – 65 (82,3%).

По длительности течения ВЗК пациенты были распределены в 4 группы: 1-я группа – с впервые выявленным заболеванием; 2-я – длительность заболевания 1–3 года; 3-я – 3–5 лет; 4-я – более 5 лет. Снижение МПК различной степени выраженности отмечено у 30 (38%) больных. Частота снижения МПК, включая остеопению и остеопороз, составила в 1–4-й группах 38, 43, 35 и 34% соответственно. Таким образом, снижение МПК наиболее выражено у пациентов с впервые выявленным ВЗК и у больных с длительностью заболевания до 3 лет (рис. 1).

По тяжести заболевания больные были разделены на 3 группы: легкое, среднетяжелое, тяжелое течение. Отмечено нарастание частоты снижения МПК при увеличении тяжести ВЗК: 1,3% при легком течении, 15,2% при среднетяжелом и 21,5% при тяжелом течении. Установлено наличие статистически значимой зависимости выраженности снижения МПК от тяжести течения ($p=0,01$). Таким образом, частота снижения МПК у больных ВЗК достоверно увеличивается при нарастании тяжести болезни, снижение достоверно чаще встречается у больных ВЗК с впервые установленным диагнозом и уменьшается по мере увеличения длительности заболевания (рис. 2).

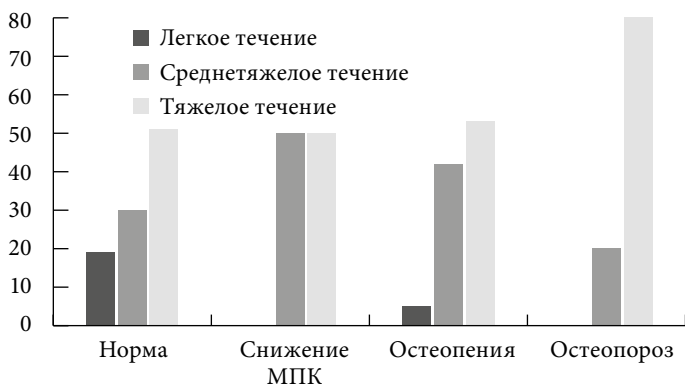


Рис. 2. Снижение минеральной плотности кости (МПК) в зависимости от тяжести течения заболевания, %

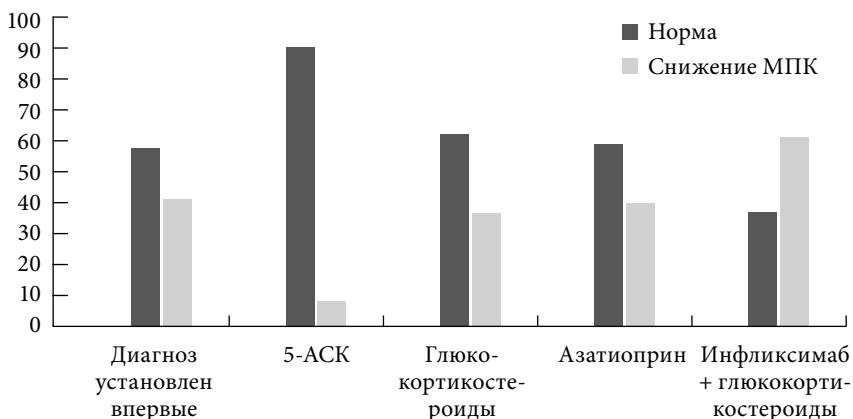


Рис. 3. Снижение минеральной плотности кости (МПК) в зависимости от терапии, %; 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

Пациенты также были разделены на группы в зависимости от получаемой терапии. В 1-ю группу вошли больные, которым диагноз ВЗК был установлен впервые, то есть данные пациенты ранее не получали терапию; во 2-ю – больные, получающие 5-АСК; в 3-ю – пациенты, получающие глюкокортикостероиды; в 4-ю – больные, принимающие азатиоприн; в 5-ю – больные, получающие биологическую терапию (инфликсимаб) в сочетании с глюкокортикостероидами. Было обнаружено, что реже всего снижение МПК встречается при приеме 5-АСК (9%), наибо-

лее часто – у пациентов на биологической терапии в сочетании с глюкокортикостероидами (62%) (рис. 3).

Выводы

- ✓ Частота снижения МПК у больных ВЗК достоверно увеличивается при нарастании тяжести течения болезни.
- ✓ Достоверно чаще снижение МПК встречается у больных ВЗК с впервые установленным диагнозом и уменьшается по мере увеличения длительности заболевания.
- ✓ Наибольшую значимость исследование состояния МПК приобрело среди пациентов с болезнью Крона.
- ✓ Своевременное выявление снижения МПК позволяет корректировать нарушения минерального обмена у больных ВЗК, учитывая базисную терапию.

Литература

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. М.: Триада. 2002.
2. Казюлин А.Н. Витамин D. М.: ГОУ НТЦ АМТ, 2007.
3. Метельский С.Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Основные группы веществ // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 2009. Т. 9. № 4. С. 55–61.
4. Риггз Л.Б., Мелтон Л.Дж. III [Riggs L.B., Melton L.J. III]. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / пер. с англ. Е.А. Лепарского. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2000.
5. Чернышова И.В. Нарушение минеральной плотности костной ткани и ее медикаментозная коррекция у больных хроническим панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
6. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
7. Abitbol V., Mary J.Y., Roux C., Soulé J.C., Belaiche J., Dupas J.L., Gendre J.P., Lerebours E., Chaussade S.; Groupe D'études Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16(5). P. 919–927.
8. Bernstein C.N., Leslie W.D., Leboff M.S. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases // Gastroenterology. 2003. Vol. 124(3). P. 795–841.
9. Hinderson S., Hoffman N., Prinse R. A double-blind controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 119–123.
10. Melton L.J., Thamer M., Ray N.F., Chan J.K., Chesnut C.H., Einhorn T.A., Johnston C.C., Raisz L.G., Silverman S.L., Siris E.S. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation // J. Bone Miner. 1997. Vol. 12(1). P. 16–23.
11. Raman M., Milestone A.N., Walters J.R., Hart A.L., Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer // Gastroenterology. 2011. Vol. 4(1). P. 49–62. doi: 10.1177/1756283X10377820.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Пособие для врачей

Редактор: Л.Ю. Заранкина

Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-281-8

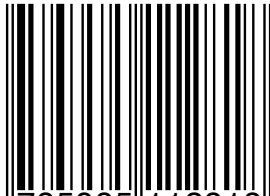


9 785985 112818 >

Подписано в печать 20.07.2015. Тираж 200 экз. Заказ № 09/15.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

ISBN 978-5-98511-281-8



9 785985 112818 >