

1-ОЕ МЕСТО В КОНКУРСЕ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ НОГР ЗА 2010Г.

НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛИАКИЕЙ

Албулова Е.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.Н., Эмбутниекс Ю.В

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Албулова Елена Алексеевна

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

E-mail: HYPERLINK «mailto:gastroenter@rambler.ru» gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани у больных глютенчувствительной целиакией. Обсуждена проблема синдрома нарушенного всасывания с клинической и патогенетической точки зрения, который может приводить к потере костной массы из-за нарушений всасывания кальция и витамина D при целиакии. Также учтено влияние провоспалительных цитокинов и кальцийрегулирующих гормонов на процессы костного ремоделирования. Оценена роль приверженности аглютеновой диете в формировании костных потерь.

SUMMARY

There are shown results of studies of bone mineral density in patients with celiac disease. The problem of malabsorption syndrome with clinical and pathogenetic point of view, which can lead to bone loss due to on absorption violations of calcium and vitamin D at celiac disease. Also into account the effect of proinflammatory cytokines and hormones on calcium regulated processes of bone remodeling. The role of the commitment to a gluten-free diet in the formation of bone loss.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром нарушенного всасывания (СНВ), свойственный типичной глютенчувствительной целиакии (ГЦ), нередко приводит к дефициту кальция, витамина D, остеопении/остеопорозу и даже к остеомаляции, хондропатии и формированию рахитоподобных деформаций костной системы. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у таких больных начинается еще в детском возрасте, в фазе формирования костной массы, их частота широко изучена, в том числе и в нашей стране (И. А. Леонова, 2007). Позже присоединяются популяционные факторы снижения МПКТ, обусловленные возрастом, менопаузой у женщин и андропазузой у мужчин. По данным G. R. Corazza и соавт., 1995; D. Meuer и соавт., 2001 распространенность остеопении у пожилых людей с целиакией может достигать 70%. В России сведений о частоте остеопении и ее связи с популяционными факторами риска у больных ГЦ нет.

Цель настоящего исследования заключалась в установлении частоты остеопении, влияния

популяционных факторов и повышении эффективности лечения нарушений МПКТ у женщин с глютенчувствительной целиакией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 63 женщины больных ГЦ и 63 больных с функциональными заболеваниями кишечника, составивших контрольную группу, которые наблюдались в ЦНИИГ в период с 2007 по 2010 год. В исследовании был использован принцип рандомизации «случай-контроль», таким образом, каждой больной, включенной в исследование, соответствовала больная того же возраста и состояния менструальной функции с функциональным заболеванием кишечника. Средний возраст больных целиакией и женщин, включенных в контрольную группу, составлял $47,7 \pm 16$ и $51,4 \pm 16,1$ года соответственно ($p > 0,05$). Более половины всех обследованных женщин (55,5%) находились в состоянии менопаузы.

Клинико-демографическая характеристика больных приведена в табл. 1.

Диагноз ГЦ устанавливали с помощью гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), полученной при ЭГДС из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Проводили также иммунологическое исследование сыворотки крови на наличие антител к глиадину (АГА) и тканевой трансглутаминазе (ТТГ).

Учитывая цель работы, при клиническом исследовании обращали особое внимание на жалобы, свойственные патологии опорно-двигательного аппарата: боли в костях и суставах, переломы в прошлом, физикальные характеристики костей и суставов и антропометрические данные.

В крови помимо общеклинических и биохимических исследований определяли уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция, фосфора, магния, общего белка, альбумина и креатинина. В моче исследовали содержание кальция, фосфора и креатинина. Также исследовались маркеры костного метаболизма: метаболиты витамина D (25ОНD₃, 1,25 (ОН)₂D₃). Определяли концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), CrossLaps — показателя интенсивности резорбции костной ткани и фактора некроза опухоли (ФНО-α) для оценки активности воспаления.

Всем больным проводили денситометрию с определением МПКТ методом двуэнергетической рентгенологической костной абсорбциометрии в L₁-L_{1v}, измеренной в переднезаднем направлении в области

поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Денситометрию осуществляли с помощью рентгеновского костного денситометра Lunar DPX RT-21200, США. МПКТ оценивали по критериям T-шкалы (показатель пиковой костной массы), где T от 0 до -1,0 в пределах нормы. Показатели от -1,0 до -2,5 соответствовали остеопении, — 2,5 и менее — остеопорозу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 17,5% больных глютеновой энтеропатией имелось указание в анамнезе на наличие переломов. Это были преимущественно переломы трубчатых костей.

Остеопения обнаружена у 47 (74,6%) больных ГЦ и у 28 (44,4%) больных контрольной группы с достоверностью разницы частоты остеопении по критерию $\chi^2 = 10,7$; $p = 0,001$. Распространенность остеопении и остеопороза у больных ГЦ составляла 74,6% (63,6–85,6) 95% ДИ, в контрольной группе — 44,4% (31,8–57) 95% ДИ. Частота остеопороза достигала у больных целиакией 30,16% (18,56–41,76) 95% ДИ, в контрольной группе 14,29% (8,8–23,09) 95% ДИ. Достоверность разницы в распространенности остеопении была статистически значима, остеопороз у больных ГЦ также встречался чаще, значения $\chi^2 = 3,72$ при достоверности $p = 0,054$.

Таблица 1

Показатель	Больные целиакией (n = 126)		Контрольная группа (n = 63)	
	n	$P \pm s_p$	n	
Средний возраст (лет)	47,7 ± 16		51,4 ± 16,1	
До 30 лет	16	12,7 ± 8,3	8	12,7 ± 8,3
От 31 до 40 лет	22	17,5 ± 7,6	11	17,5 ± 7,6
От 41 до 49 лет	28	22,2 ± 6,5	14	22,2 ± 6,5
От 50 до 60 лет	38	30,1 ± 5,2	19	30,1 ± 5,2
Старше 60 лет	22	17,5 ± 7,6	11	17,5 ± 7,6
Количество женщин в менопаузе	70	55,5 ± 9,5	35	55,5 ± 9,5
Средний возраст женщин в менопаузе	56,6 ± 9,4		61,4 ± 7,4	
Средний возраст женщин с сохраненной менструальной функцией	33,5 ± 9,6		29,0 ± 13,0	
ИМТ (кг/м ²)	22,1 ± 3,2		28,4 ± 5,1	
Количество больных с ИМТ менее 19,5 кг/м ²	16	12,6 ± 6,8	—	—
Курение	18	14,2 ± 6,5	8	12,6 ± 8,3
Переломы	22	17,5 ± 7,5	9	14,3 ± 6,7
Переломы у женщин в менопаузе	12	17 ± 7,2	6	17 ± 7,2
Переломы у женщин с сохраненной менструальной функцией	10	17,8 ± 7,6	3	10,7 ± 6,4

Поражение позвоночника наблюдалось у большинства больных с остеопенией как при целиакии (95%), так и в контрольной группе (96%), поражение бедра — соответственно у 70% и 57%. Достоверной разницы в частоте поражения позвоночника или бедра у больных с остеопенией в анализируемых группах больных не установлено.

Известно, что риск развития остеопении находится под влиянием популяционных факторов риска, таких как возраст, менопауза у женщин. В связи с этим мы проанализировали влияние этих факторов риска на развитие остеопении у больных ГЦ. Для оценки влияния возраста было подсчитано число больных с остеопенией в разных возрастных подгруппах. Среди больных целиакией число больных с остеопенией возрастало в возрастном диапазоне от 40 до 60 лет, а среди больных старше 60 лет их число уменьшалось. У больных контрольной группы отмечалось достоверное увеличение числа больных с остеопенией после 60 лет, достоверность разницы по критерию Фишера с остальными возрастными подгруппами в контрольной группе по критерию Фишера $p < 0,05$.

Следующим фактором риска, влияние которого мы проанализировали, была менопауза. Частота остеопении у больных ГЦ оказалась достоверно выше как среди больных в менопаузе, так и среди больных с сохраненной менструальной функцией. Менопауза способствовала увеличению частоты остеопении у всех больных. Относительный риск развития остеопении в менопаузе для больных целиакией составлял 1,55 (1,1–2,18; 95% ДИ), а в контрольной группе он был даже выше: 2,4 (1,2–4,8; 95% ДИ).

Относительный риск развития остеопении для больных ГЦ в менопаузе составлял 1,47 (1,1–1,98; 95% ДИ), а для женщин с целиакией и сохраненной менструальной функцией он достигал 2,29 (1,12–4,68; 95% ДИ).

Нами была рассмотрена зависимость МПКТ от степени тяжести синдрома нарушенного всасывания (СНВ). Остеопения у больных ГЦ с СНВ 1-й степени тяжести установлена у 34 (70,8%), у больных с СНВ 2-й степени тяжести — у 7 (77,8%) больных, а у всех 6 больных с СНВ 3-й степени тяжести обнаружен остеопороз. Статистически достоверной разницы в частоте остеопении не было, но частота остеопороза оказалась достоверно выше у больных ГЦ с СНВ 3-й степени тяжести, чем у больных ГЦ с СНВ 1-й степени тяжести ($p = 0,004$).

При биохимическом анализе крови обследованных больных (табл. 2) средние значения исследуемых показателей оставались в пределах нормы. У больных с остеопенией отмечается нарушение фосфорно-кальциевого обмена: достоверно повышается выделение кальция с мочой до 7,6 ммоль/л у 47 больных целиакией, что подтверждается достоверным увеличением коэффициента резорбтивности (отношение кальция и фосфора на ммоль креатинина), и увеличением содержания фосфора в крови (среднее значение 1,37 ммоль/л). По остальным показателям достоверной разницы между больными с остеопенией и нормальной МПКТ не отмечалось.

Одним из ведущих факторов патогенеза потерь МПКТ является дефицит витамина D. У почти половины всех больных с остеопенией (49%) отмечалось достоверное снижение уровня метаболитов витамина

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И УРОВНЯ КАЛЬЦИЙРЕГУЛИРУЮЩИХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ			
	Больные целиакией с нормальной МПКТ (n = 16)	Больные целиакией с остеопенией (n = 47)	Достоверность p разницы между группами
Кальций в крови (ммоль/л)	2,42 ± 0,13	2,4 ± 0,12	0,56
Фосфор в крови (ммоль/л)	1,16 ± 0,2	1,37 ± 0,32	0,017
Кальций в моче (ммоль/л)	4,53 ± 7,7	7,6 ± 7,9	0,182
Отношение кальция мочи/креатинин мочи	0,43 ± 0,38	0,83 ± 0,76	0,048
Фосфор в моче (ммоль/л)	29,6 ± 12,6	23,5 ± 11,5	0,079
Отношение фосфор мочи/креатинин мочи	3,69 ± 1,77	4,83 ± 1,8	0,032
Количество больных с дефицитом витамина D	2 (12,5%)	23 (49%)	0,016
Кальцидиол (нг/мл)	48,6 ± 15,4	36,35 ± 17,4	0,015
Кальцитриол (пг/мл)	100,5 ± 69,5	61,4 ± 43,5	0,01
Уровень ПТГ (пг/мл)	53,6 ± 36,5	90,8 ± 54,5	0,014
Количество больных с гиперпаратиреозом	1 (6,3%)	27 (57%)	< 0,001

D. Средний уровень $25\text{OH}\text{D}_3$ составил $36,35 \pm 17,4$ и был достоверно ниже, чем у больных с нормальной МПКТ, — $48,6 \pm 15,4$, $p < 0,001$. Среднее содержание кальцитриола у больных остеопенией составляло $61,4 \pm 43,5$, у больных с нормальной МПКТ уровень кальцитриола составил $100,5 \pm 69,5$ ($p = 0,01$).

Также у больных с остеопенией увеличивалось содержание ПТГ в крови, у 57% больных ГЭ уровень ПТГ был выше нормы, среднее значение составило $90,8 \pm 54,5$ пг/мл, что свидетельствовало о развитии функционального вторичного гиперпаратиреозидизма в ответ на дефицит кальция в результате нарушения его всасывания и развития дефицита витамина D.

У больных целиакией развитие дефицита витамина D находится в зависимости от степени нарушенного всасывания. Количество больных с дефицитом витамина D среди больных с СНВ 2-й и 3-й степени было достоверно выше, чем среди больных с СНВ 1-й степени, по критерию Фишера $p = 0,006$ и $p = 0,013$ соответственно. Такая же тенденция отмечалась и по частоте вторичного гиперпаратиреозидизма (по критерию Фишера $p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно).

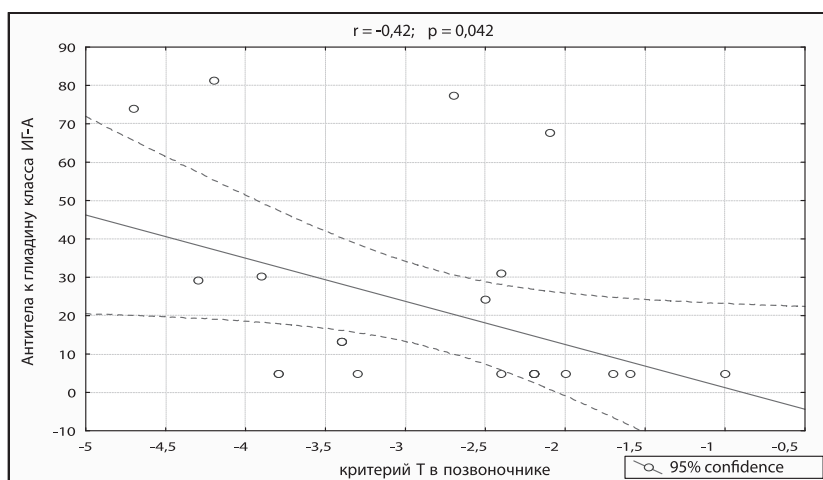
Был проведен анализ взаимосвязи между иммунологической активностью целиакии и риском остеопении. Иммунологическую активность заболевания оценивали по уровню ФНО- α , наличию в крови больных антител к глиадину класса Ig-G и Ig-A и антител к тканевой трансглутаминазе. Всего антитела были обнаружены у 32 (51%) больных, среди них к глиадину класса Ig-G — у 32 (51%) больных, класса Ig-A — у 30 (48%) больных, к тканевой трансглутаминазе — у 21 (33%) больных целиакией. Между МПКТ в бедре и уровнем антител класса Ig-G к глиадину отмечалась обратная корреляционная зависимость: $r_p = -0,54$; $p = 0,006$, между уровнем антител класса Ig-A к глиадину и МПКТ в бедре и позвоночнике тоже отмечалась обратная корреляция взаимосвязь с коэффициентами корреляции $r_p = -0,65$; $p = 0,001$ и $r_p = -0,42$; $p = 0,042$ соответственно. Корреляционная кривая представлена на рисунке.

У больных с иммунологической активностью заболевания отмечались достоверно более низкие критерии T в позвоночнике и в бедре. Иммунологическая активность приводила к достоверному повышению уровня провоспалительного цитокина ФНО- α (среднее значение $49,59 \pm 25,1$, $p < 0,05$), и более высокому содержанию маркера резорбции — Cross-Laps (среднее значение $1,1 \pm 0,89$, $p < 0,05$).

Как известно, основным методом лечения больных целиакией является назначение пожизненной аглютенной диеты. В связи с этим был проведен анализ состояния МПКТ в зависимости от приверженности больных к соблюдению аглютенной диеты.

У больных, соблюдавших диету, остеопения отмечалась у 41,6%, у больных с частичным соблюдением диеты остеопения диагностирована у 82%, а у не соблюдавших диету — в 86% случаев. Достоверность разницы в частоте остеопении по критерию Фишера между больными, строго соблюдавшими АГД, и эпизодически ее нарушавшими составила $p = 0,173$ по сравнению с больными, не соблюдавшими совсем АГД, — $p = 0,05$. Исходя из полученных результатов, риск развития остеопении при частичном соблюдении аглютенной диеты OR = 1,44 (0,94–2,11; 95% ДИ, а при несоблюдении АГД относительный риск развития остеопении был еще выше и составил 2,1 (1,26–3,42; 95% ДИ).

Больным со сниженной МПКТ было предложено лечение. Для проведения терапии были отобраны 30 больных целиакией женщин в менопаузе, 15 из которых был назначен альфакальцидол в суточной дозе 1,0 мкг и 15 получали кальцитриол в дозе 0,5 мкг в сутки. По основным клиническим характеристикам и тяжести остеопении группы больных, получавших альфакальцидол и кальцитриол, достоверно не различались. Дополнительно



Корреляционная зависимость между критерием T в позвоночнике и титром Ig-A антител к глиадину

все больные получали препараты кальция в дозе 1,0 г кальция в сутки. Клиническое наблюдение за больными проводилось ежемесячно. Лабораторные исследования и денситометрия проводились до начала исследования и через 6 месяцев. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Эффективность терапии оценивали по приросту МПКТ, выраженной в процентах прироста или убыли. Достоверным положительным эффектом считали прирост МПКТ более 2%. У больных, получавших кальцитриол, достоверно был выше процент прироста МПКТ. Также достоверно выше было количество больных с приростом МПКТ среди больных, получавших кальцитриол.

На эффективность проводимой терапии оказывало влияние соблюдение больными аглютенной диеты. Так, у больных, соблюдавших диету, эффективный прирост МПКТ отмечался у 81% в позвоночнике и у 56% — в бедре. Среди больных, нарушавших диету, эффективного прироста МПКТ не отмечалось ни у одного, при этом у 21% больных отмечено снижение МПКТ в позвоночнике, а у 57% — в бедре, несмотря на прием препаратов витамина D.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование показало высокую распространенность снижения МПКТ у больных ГЦ. У обследованной нами группы больных целиакией она составила 74,6% (63,6–85,6) 95% ДИ, в том числе у женщин с менопаузой — 88,5% (77,6–99,4) 95% ДИ и у 57,1% (37,8–76,4) 95% ДИ женщин с сохраненной менструальной функцией. Относительный риск развития остеопения в этих подгруппах женщин составил соответственно 1,48 (0,96–2,27; 95% ДИ) и 2,29 (1,12–4,68; 95% ДИ). Поражение позвоночника встречалось у большинства больных с остеопенией — у 95% и реже, в 70% случаев, поражалось бедро. Это объясняется тем, что губчатые кости при остеопении поражаются больше из-за разного соотношения костного вещества в губчатой и компактной тканях.

По полученным данным, возраст не оказывал достоверного влияния на риск развития остеопении.

Одним из основных популяционных факторов риска, по мнению многих исследователей, является менопауза. Среди обследованных нами женщин 55,0% находились в состоянии менопаузы, и распространенность остеопении у них была выше. Таким образом, если менопауза развивается у больной с целиакией, то риск развития остеопении повышается, но имеет меньшее значение, чем для больных контрольной группы. Развитие целиакии у женщин как в менопаузе, так и с сохраненной менструальной функцией также повышает риск развития остеопении, причем для больных с сохраненной менструальной функцией он выше, чем для уже находящихся в менопаузе. У женщин происходит сложение рисков популяционных и обусловленных развитием заболевания. Так, для женщин в менопаузе и с целиакией риск развития

osteopении составляет 3,54 (1,84–6,81; 95% ДИ) относительно женщин с сохраненной менструальной функцией контрольной группы, в то время как относительный риск развития остеопении среди женщин в фазе менопаузы из контрольной группы относительно больных целиакией с сохраненной менструальной функцией составляет всего 1,08 (0,78–1,63; 95% ДИ).

Основное влияние целиакии на минеральную плотность костной ткани связано с развитием вторичного гиперпаратиреоидизма в связи с кальциевой мальабсорбцией и недостатком витамина D, что приводит к развитию вторичного остеопороза. Таким образом, практически каждый второй случай остеопении у больных целиакией обусловлен снижением всасывания кальция и дефицитом витамина D, в результате которых формируется вторичный остеопороз, который или является единственной причиной остеопении, или усиливает потери МПКТ, обусловленные менопаузой.

Полученные нами результаты подтверждают, что остеопения может развиваться у 70,8% больных с СНВ уже 1-й степени, дальнейшее усиление тяжести синдрома нарушенного всасывания приводит к увеличению частоты остеопении и увеличению ее тяжести, что подтверждается статистически значимым увеличением частоты остеопороза у больных с СНВ 3-й степени.

В последние годы в научной медицинской литературе публикуется большое число исследований, которые доказывают возможность взаимосвязи между иммунологическими изменениями при целиакии и нарушением обмена в костной ткани. Полученные нами результаты доказывают, что у ряда больных остеопения может быть обусловлена высокой иммунологической активностью заболевания.

Таким образом, у большинства больных целиакией остеопения развивается под влиянием комплекса патогенетических факторов, значение которых показано в данном исследовании.

ВЫВОДЫ

Остеопения и остеопороз являются распространенным (около 75%) осложнением у больных целиакией. На риск возникновения остеопороза влияют как популяционные факторы риска, такие как менопауза, так и клинические особенности заболевания: вторичный гиперпаратиреоидизм вследствие нарушения всасывания кальция и витамина D, иммунологическая активность воспаления, соблюдение больными аглютенной диеты.

Несоблюдение больными аглютенной диеты, наличие синдрома нарушенного всасывания II и выше степени тяжести, высокий титр антител к глиадину являются прямым показанием к проведению денситометрии.

Эффективная коррекция остеопении у больных с целиакией при назначении препаратов витамина D отмечалась только при условии соблюдения больными аглютенной диеты.