

## НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

*Эмбутниекс Ю.В., Дроздов В.Н.*

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

*Эмбутниекс Юлия Викторовна*

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 304 3072

E-mail: [Embutniex@mail.ru](mailto:Embutniex@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Цель — разработать критерии прогноза нарушений метаболизма костной ткани и повысить эффективность профилактики и лечения остеопении у гастроэнтерологических больных на основании патогенетических особенностей ее развития. Последние данные литературы демонстрируют, что ряд заболеваний органов пищеварения усугубляют риск развития остеопении или остеопороза у больных с популяционными факторами риска. Снижение МПКТ у больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения происходит в равной степени как в кортикальной, так и в трабекулярной костной ткани, что свидетельствует о полиэтиологичности остеопении в данной группе больных.

**Ключевые слова:** нарушение минеральной плотности костной ткани; денситометрия; билиарная недостаточность; желчнокаменная болезнь; хронический панкреатит; синдром нарушенного всасывания; цирроз печени.

### SUMMARY

The Aim - To develop criteria for prediction of disorders of bone metabolism and improve prevention and treatment of osteopenia in gastroenterological patients on the basis of pathogenic features of its development. Recent literature data show that a number of digestive diseases exacerbate the risk of osteopenia / osteoporosis in patients with population risk factors. Reduced bone mineral density in patients with certain diseases of the digestive system occurs equally in both cortical and trabecular bone tissue, indicating the polyetiology osteopenia in this group of patients.

**Keywords:** disturbance of bone mineral density; densitometry; biliary insufficiency; cholelithiasis; chronic pancreatitis; malabsorption syndrome; liver cirrhosis.

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушение минеральной плотности костной ткани как причина инвалидизации и смертности больных вследствие переломов костей, по данным ВОЗ, занимает четвертое место в мире по распространенности (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также сахарного диабета). Вычисленный риск переломов для 50-летних женщин европейской расы составляет 40%, а для мужчин — 15% [1–2]. Особую опасность представляет остеопороз в связи с отсутствием выраженных симптомов на начальных стадиях; зачастую люди узнают о наличии у них заболевания только после возникновения немотивированных переломов.

Остеопороз не только серьезная медицинская, но и социально-экономическая проблема. Например, ежегодные затраты на лечение остеопороза и его последствий в США достигают 13,8 млрд долларов США, в госпиталях Европы (13 стран) — свыше 3 млрд евро [3]. Число пациентов с остеопорозом имеет тенденцию к возрастанию в последующие 50 лет в связи с увеличением продолжительности жизни и улучшением условий проживания в развитых странах. Старение популяции приводит к непропорциональному увеличению числа переломов. Оценка мировой тенденции показала, что постарение популяции приведет к двукратному

увеличению частоты переломов бедра в период 2005–2050 гг. [4–6].

Спектр патологии органов пищеварения, чреватой развитием остеопороза, очень широк: болезни печени, кишечника, поджелудочной железы, ПХЭС и ЖКБ, сопровождающиеся билиарной недостаточностью. Все эти заболевания могут обусловить уменьшенное всасывание Са и Р, часто сочетающееся с нарушением обмена витамина D и дефицитом белка. Гипокальциемия ведет к активации паращитовидных желез и вторичному гиперпаратиреозу. Абсолютный или относительный дефицит витамина D, сверх того, обуславливает нарушение минерализации органического матрикса. Результатом этих комплексных нарушений является в большинстве случаев остеопения [6–9].

Характер патологического процесса в органах пищеварения, степень его тяжести и продолжительность определяют преобладание того или иного типа метаболической остеопатии и ее выраженность [8; 9].

Использование кортикостероидов резко повышает риск развития остеопороза. Поэтому те группы гастроэнтерологических больных, которые вынуждены длительно принимать эти препараты, имеют двойной риск истощения костной ткани [9; 10].

Благодаря объективизации диагностики метаболической патологии костной системы (то есть методам, позволяющим оценить МПК, таким как денситометрия, биохимические маркеры костной резорбции и остеогенеза) в настоящее время возможно более точно установить распространенность остеопении при гастроэнтерологических заболеваниях и оценить эту проблему с точки зрения медицины, базирующейся на доказательствах.

Печеночная остеодистрофия — метаболическое поражение костной системы, связанное с хроническими болезнями печени. Предполагалось, что это состояние развивается чаще при холестатических заболеваниях как результат мальабсорбции витамина D и кальция [11; 12].

Печень синтезирует большинство белков плазмы крови, поддерживает относительное постоянство аминокислотного состава крови и стабильную концентрацию глюкозы (стабильную гликемию), которая является важным фактором для гликолизирования коллагена, а также контролирует обмен меди, необходимый в качестве кофактора для второго этапа синтеза коллагена. Выделение меди проходит в основном с желчью, и только небольшое ее количество выводится с мочой [13–15]. Печень принимает участие в обмене эстрогенов и андрогенов. Особенно важной является ее роль в разрушении эстрогенов. Обострение тяжелых заболеваний печени сопровождается увеличением количества в сыворотке высокоактивных женских гормонов и уменьшением малоактивных. При заболеваниях печени уменьшается образование костной ткани и

увеличивается процесс ее резорбции, что особенно выражено при хронических заболеваниях, которые сопровождаются холестазом: холестатическая болезнь (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит); в 10–60% развитие остеопении/остеопороза; гемохроматоз; алкоголизм; аутоиммунный гепатит; трансплантация печени [13; 16–18].

Чаще всего при патологии в печени происходят воспалительный процесс (гепатит), дистрофия вследствие нарушения обмена веществ в гепатоцитах (гепатоз или жировая, пигментная, холестатическая дистрофия печени), диффузное разрастание соединительной ткани на фоне дистрофии печеночной паренхимы. Изучение метаболизма соединительной ткани при заболеваниях печени вызывает большой интерес в связи с тем, что хронические поражения печени сопровождаются значительными изменениями структуры коллагена. Согласно лизосомально-гидролазной теории катаболизма соединительной ткани в некротическом очаге развиваются процессы, которые приводят к разрыву внутренних и междуспиральных связей коллагена с последующей его деградацией и формированием фиброза печени [17–19].

У больных хроническим гепатитом вирусной этиологии уровни оксипролина и пролина значительно ниже в сравнении с пациентами, имеющими алкогольный гепатит, хотя морфологическое исследование ткани печени у больных гепатитом вирусной этиологии показало не только более высокую активность патологического процесса, но и более выраженное разрастание фиброза как в портальном тракте, так и в паренхиме. В то же время уровень катаболизма коллагена значительно ниже при хронических гепатитах вирусной этиологии. Аналогичная картина наблюдается при циррозе печени алкогольного и вирусного генеза. При этих вариантах цирроза происходит неодинаковое накопление разных генетических типов коллагена и фибронектина в ткани печени. При алкогольном циррозе в фиброзных септах и узлах регенерации преобладает коллаген IV типа, а при вирусном гепатите наблюдается накопление коллагена преимущественно I типа [19].

Нарушение минеральной плотности кости при заболеваниях печени обусловлено снижением абсорбции витамина D. Установлено, что витамин D всасывается из кишечника в виде мицелл, содержащих желчные соли, жирные кислоты и моноглицериды. Поступая в печень, он при участии фермента 25-гидроксилазы превращается в 25(OH)D, который поступает в кровь, а затем в почки. При недостаточном образовании желчи и снижении активности 25-гидроксилазы печени нарушается метаболизм витамина D и возникают костные деформации, идентичные проявлениям алиментарного рахита. В сыворотке крови снижается уровень кальция, 25(OH)D, повышается активность

щелочной фосфатазы (печеночный и костный изоферменты) [13; 17].

Патология костной ткани приобретает важное клиническое значение в ранний период после трансплантации печени, так как неподвижность, сопутствующие заболевания, кортикостероиды и иммуносупрессивная терапия еще более ослабляют уже скомпрометированную костную ткань, что обуславливает спонтанные переломы позвонков [15; 16].

При заболеваниях печени остеодистрофия встречается в 13–56% случаев. Частота переломов у амбулаторных больных с хроническими болезнями печени, не страдающих алкоголизмом, колеблется от 6 до 18%, что в два раза выше, чем в контрольной группе, аналогичной по полу и возрасту (Т. Diamond и соавт., 1990; С.С. Chen и соавт., 1996). Степень потери костной массы возрастает с увеличением степени тяжести цирроза. Поэтому «печеночные» больные с наиболее тяжелым клиническим течением становятся группой наивысшего риска развития переломов.

Согласно данным Т. Diamond (1990), относительный риск развития переломов у мужчин с хроническими заболеваниями печени составляет 3,03, у женщин — 2,13. При ступенчатом регрессионном анализе установлено, что наиболее значимыми факторами возникновения остеопороза и переломов являются пол, возраст, гипогонадизм, цирроз, диагноз заболевания печени, уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и паратиреоидного гормона.

Патогенетические механизмы печеночной остеодистрофии полностью не установлены. Известно, что уровни  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , тестостерона и инсулиноподобного фактора роста снижаются при клинически выраженных заболеваниях печени, причем их значения коррелируют со степенью остеопении. Интересно отметить, что спустя 6–12 месяцев после успешной трансплантации печени костная масса начинает восстанавливаться [17–19].

При первичном билиарном циррозе происходит нарушение метаболизма желчных кислот (литохолевой), что приводит к повреждению эпителия желчных ходов и поступлению желчных кислот в перидуктулярные пространства. Развиваются воспалительная реакция и фиброз. Нарушение секреции желчи ведет к снижению поступления желчных кислот в просвет кишки. Концентрация желчных кислот может упасть ниже критической мицеллярной концентрации и быть недостаточной для полного пищеварения и всасывания витамина D и кальция. При холестатических заболеваниях печени развивается вторичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Это связано с тем, что желчные кислоты активируют панкреатические ферменты, соединяются с холестерином и фосфолипидами, образуя взвесь мицелл в желчи, стимулируют секрецию панкреозимина, участвуют в эмульгировании жиров. В связи с этим при холестазах, то есть

недостаточном поступлении желчных кислот в просвет кишки, развиваются стеаторея, гиповитаминоз и остеопороз, независимо от сохранения функции поджелудочной железы. Большинство больных первичным билиарным циррозом — женщины в период постменопаузы, что также влияет на потерю костной массы.

При алкогольном циррозе печени повышается уровень ГСПГ, к тому же алкоголь оказывает токсическое действие на яички, что усугубляет гипогонадизм. В то же время в надпочечниках продолжается секреция андростендиона. Из-за повреждения печени андростендион не выводится из организма в виде 17-кетостероидов, а превращается в эстрогены в разных тканях. Падение уровня тестостерона и повышение уровня эстрогенов стимулирует синтез ГСПГ. В результате количество тестостерона, доступного для клеток-мишеней (то есть свободного и связанного с альбумином), еще больше снижается, следствием чего является снижение минеральной плотности костной ткани [15; 17].

Костные нарушения при алкоголизме прежде всего связаны с прямым подавляющим действием этанола на костеобразование. У мужчин острая интоксикация этанолом вызывает снижение ПТГ и связанное с этим увеличение потери кальция с мочой. А у лиц, хронически употребляющих алкоголь, значения кальция сыворотки приближаются к нижней границе нормы, а уровень ПТГ — к верхней границе нормы [15; 18; 19].

Некоторые исследователи пытаются установить генетические детерминанты остеопороза при заболеваниях печени. Так, определенные аллели гена, кодирующего рецептор к витамину D (VDR) и рецептор к кальцитонину (CALCR), более часто встречаются при первичном билиарном циррозе, что коррелирует с частотой развития остеопороза [18].

По данным З.Н. Мытнык (2003), формирование гепатогенной остеопатии патогенетически связано с течением хронических алкогольных гепатитов и циррозов печени и является важным симптомокомплексом этих заболеваний. Основными факторами, определяющими скорость потерь костной массы и структурно-функциональное состояние костной ткани у больных циррозом печени, являются этиологический фактор и степень гепатоцеллюлярной недостаточности, при хроническом алкогольном гепатите — активность патологического процесса. Дополнительными факторами ускоренных потерь костной массы является период постменопаузы у женщин, а также низкий индекс массы тела. При исследовании методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у больных хроническим алкогольным гепатитом остеопороз диагностирован



у 12,6 и 7,8% больных соответственно, остеопенический синдром — у 72,8 и 71,8% пациентов. При алкогольном циррозе печени остеопороз в вышеуказанных отделах определен соответственно у 37,5 и 28,1% больных, остеопенический синдром — у 60,9 и 69,5% пациентов; при циррозе печени HCV-этиологии остеопороз в поясничном отделе выявлен у 30,4% больных, в области шейки бедренной кости — у 20,3%, остеопенический синдром — соответственно у 69,5 и 75,4%. Остеопоротические переломы костей встречаются у 2,88% больных хроническим алкогольным гепатитом и у 6,59% больных циррозом печени. Нарушения минерального обмена патогенетически связаны с течением хронических алкогольных гепатитов и циррозов печени, глубина изменений кальций-фосфорного обмена определяется степенью гепатоцеллюлярной недостаточности, влиянием этиологических факторов и активностью процесса. Они проявляются кальципеническим синдромом, повышенными потерями кальция с мочой, снижением тубулярной реабсорбции фосфора и повышенной экскрецией фосфора с мочой. Анализ маркеров костного метаболизма позволил установить, что при алкогольных поражениях печени отмечается умеренное увеличение резорбции на фоне значительного угнетения процессов костеобразования; костный метаболизм характеризуется низким темпом обмена, а потери костной массы определяются недостаточностью остеосинтетических процессов. При циррозах HCV- и HBV-этиологии наблюдается высокий темп костного обмена, что проявляется выраженной активацией резорбтивных процессов на фоне незначительного снижения процессов формирования костной ткани; потери костной массы обусловлены превалированием резорбции над остеосинтезом.

При циррозах печени HCV- и HBV-этиологии отмечается увеличение концентрации паратгормона с формированием синдрома вторичного гиперпаратиреоза, обуславливающего патогенетические особенности процессов ремоделирования. При хронических заболеваниях печени установлен дефицит активных метаболитов витамина D, особенно при алкогольной этиологии заболеваний и стадии декомпенсации. Течение циррозов печени у мужчин ассоциируется со снижением концентрации тестостерона в крови; степень снижения определяется степенью гепатоцеллюлярной недостаточности и не зависит от этиологических факторов [17; 18].

Течение хронических алкогольных гепатитов и циррозов печени связано с дисбалансом продукции цитокинов, что проявляется увеличением концентрации провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) и уменьшением содержания противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) и зависит от активности патологического процесса и гепатоцеллюлярной недостаточности. В проведенной работе установлена роль цитокиноопосредованных механизмов в патогенезе гепатогенной остеопатии, выявлена тесная корреляционная связь между

концентрацией различных цитокинов в крови, минеральной плотностью костной ткани и активностью остеомаркеров.

Всемирная организация гастроэнтерологов опубликовала рекомендации по профилактике и лечению остеопороза при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (2003 год). Обращено внимание на специфическое значение в развитие остеопороза хронических воспалительных заболеваний кишечника — соответственно болезни Крона и неспецифического язвенного колита, но особенно — целиакии [20; 21].

Риск поражения костей увеличивается с длительностью анамнеза и коррелирует с активностью процесса, а также с использованием в терапии глюкокортикоидов.

Воспалительные заболевания кишечника осложняются остеопорозом в среднем в 25% случаев, целиакия — в 28% случаев, причем с почти равной частотой у женщин и мужчин. Переломы при целиакии наблюдаются в два раза чаще, чем у здоровых людей. Для заболеваний кишечника характерна та или иная степень нарушения переваривания и всасывания (синдром мальабсорбции) вследствие снижения образования кишечных пищеварительных ферментов [20–22].

Синдром мальабсорбции особенно часто возникает при целиакии. При этом заболевании, как правило, имеет место атрофический еунит, на фоне которого возникает дефицит ферментов, участвующих в расщеплении пищевых ингредиентов. Снижается и активность ферментов мембранного пищеварения. В кишечнике накапливаются продукты неполного распада, что ведет к изменению рН химуса в кислую сторону и вызывает нарушение транспорта воды, электролитов и белка, усиливая их выведение из сосудистого русла. Резко снижается всасывание жирных и желчных кислот, а вместе с ними и жирорастворимых витаминов, что способствует снижению минеральной плотности кости [20; 21]. В результате глубокого деструктивного процесса слизистой тонкой кишки ее стенка теряет способность всасывать и усваивать из пищи такие важнейшие составные части, как жиры, углеводы, соли кальция, а подчас и фосфор. Подавлена также способность к всасыванию противоанемического фактора и особенно некоторых витаминов, в том числе витамина D. Происходит большая потеря организмом кальциевых солей — кальций в тонком кишечнике соединяется с невсасывающимися жирами, и обильное количество кальциевых солей жирных кислот, жирные мыла выбрасываются и остаются неиспользованными для построения и обновления костного вещества. В сущности, с биохимической точки зрения всякая хроническая диарея должна повлечь за собой какую-то степень остеопороза. Этому нарушению минерального обмена способствует нарушение всасывания в том же тонком кишечнике витамина D [21; 22].

К основным причинам развития синдрома нарушенного всасывания при остеопорозе относятся: уменьшение площади всасывания, ускорение транзита химуса по тонкой кишке, нарушение желчеобразования и выделения желчи, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, блок всасывания в кишечнике при функционально сохраненных клетках кишечника и уменьшение функционально активных клеток кишечника.

У больных с воспалительными заболеваниями кишечника, приводящими к синдрому нарушенного всасывания, в 18% случаев диагностируется остеопороз, в 67% — остеопения, и лишь в 15% отмечается неизменная минеральная плотность костной ткани [23].

Необходимо отметить, что существует ряд трудностей для прогноза развития остеопороза у больных с заболеваниями кишечника, так как нарушения минеральной плотности кости в 60–70% случаев развиваются раньше, чем выявляются достоверные признаки синдрома нарушенного всасывания [21; 22].

Несмотря на разноречивые данные литературы, представляется, что распространение метаболического поражения костей при этих заболеваниях велико. S. Ardizzone и соавт. обнаружили при болезни Крона остеопению у 55% пациентов, остеопороз — у 36%, при неспецифическом язвенном колите остеопению — у 68%, остеопороз — у 18%. E. Tsironi и соавт. (2001) выявили снижение BMD (более чем на 1 SD) у 55% больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Причем остеопения была более выражена у женщин при болезни Крона, а половые различия при неспецифическом язвенном колите отсутствовали.

Наличие синдрома мальабсорбции является далеко не единственным механизмом развития костной патологии. Активность болезни Крона и неспецифического язвенного колита непосредственно связана с костной резорбцией. Возможно, что этот эффект объясняется воздействием провоспалительных цитокинов на функцию остеокластов. Гормональные нарушения и генетические факторы (различные аллели генов рецепторов витамина D, коллагена I типа, TGF- $\beta$ ) также имеют существенное значение [21–23].

Оригинальную гипотезу высказали S. Bollani и соавт. (2001). Они сравнивали частоту возникновения переломов у 3 групп пациентов: у 100 пациентов с болезнью Крона, никогда не получавших кортикостероиды, у лечившихся кортикостероидами в анамнезе и у принимающих кортикостероиды. Частота переломов в этих группах (от 12,2 до 15,6%) статистически не различалась и не зависела от назначения кортикостероидов и BMD. Авторы предположили, что остеопатия при болезни Крона представляет особое внекишечное проявление заболевания, патогенез которого еще предстоит установить. Тем не менее классическим фактором

риска развития потери костной массы и остеопоретических переломов считается высокая активность воспалительного процесса.

В сложнейших взаимоотношениях, которые связывают прямо и косвенно функциональную деятельность скелета как солевого депо с другими органами и системами, в новом свете представляются изменения костной системы при некоторых заболеваниях таких внутренних органов, патология которых раньше считалась не имеющей отношения к костям. Здесь имеется в виду ряд экспериментальных и клинических наблюдений над патологическими процессами в костях при заболеваниях желчных путей, печени, поджелудочной железы. Выдающийся интерес в этом отношении представляют работы И.П. Павлова (1905) о своих лабораторных наблюдениях над размягчением костей у экспериментальных собак. И.П. Павлов указывает, что собаки со свищами в различных отделах кишечника живут долгое время. Однако у них особо выделялись патологические изменения в костях, прогрессирующие довольно быстро и выражавшиеся нарушением подвижности. На вскрытии у этих собак определялась различная степень размягчения костей. И.П. Павлов подчеркивал, что собаки с желудочным свищом никогда не обнаруживали подобных явлений. Размягчение костей развивалось только у собак с операциями на кишечнике и прилегающих органах — желчных путях, поджелудочной железе. Чаще всего размягчение наблюдалось у собак со свищом или желчного пузыря, или желчного протока, затем со свищом поджелудочной железы и, наконец, с кишечным свищом. Хирург Зайдель (Seidel) в 1910 году опубликовал свои наблюдения над двумя женщинами с желчными свищами многолетней давности и полностью на основании клинических и гистологических данных подтвердил данные великого физиолога. Шморль, производивший гистологическое исследование костных препаратов для Зайделя, считал, что остеопороз в противовес старческому происходил здесь вследствие повышения резорбтивных процессов при нормальных аппозиционных явлениях.

Большинство исследователей под термином хронический панкреатит (ХП) объединяют неоднородную группу хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы. Морфологические изменения ткани органа связаны с воздействием собственных ферментов железы, которые вследствие внутриорганной активации (трансформации из неактивных предшественников в активные формы ферментов) оказывают повреждающее воздействие на ткань железы, носят необратимый характер, приводят к



прогрессирующему фиброзу, стриктуре протоков, атрофии ацинусов и нередко островкового аппарата с развитием панкреатической недостаточности. Повторяющиеся атаки панкреатита обуславливают прогрессирующие анатомические и функциональные повреждения поджелудочной железы, которая никогда уже полностью не восстанавливается [24].

Синдром внешнесекреторной недостаточности является гетерогенным, механизмы его развития могут быть обусловлены как абсолютной (первичной) панкреатической недостаточностью, связанной с уменьшением выработки ферментов (ХП, муковисцидоз, аномалии развития и опухоли ПЖ, резекция железы), так и относительной (вторичной) панкреатической недостаточностью вследствие нарушения их активации или разрушения (синдром Золлингера — Эллисона, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дуоденостаз, резекция кишечника, билиарная обструкция, холестаза, гепатит и цирроз печени).

Панкреатическая недостаточность может протекать как с общим снижением выработки всех ферментов, так и с изолированным падением одного из них. Экзокринная недостаточность может развиваться уже на ранних стадиях болезни из-за потери функционирующей паренхимы. Выраженная мальабсорбция — это позднее осложнение ХП, что обусловлено большими адаптивными возможностями ПЖ. Только при уменьшении экзокринной секреции до 5–10% нормы появляются выраженные стеаторея и креаторея [24; 25].

При декомпенсированном ХП, сопровождающемся выраженной экзокринной недостаточностью и значительными мальдигестией и мальабсорбцией, до подвздошной кишки доходит до 40% питательных веществ по сравнению с 5% нутриентов у здоровых людей (физиологическая мальабсорбция). Основу мальабсорбции составляют уменьшение общей всасывающей поверхности, ускорение моторной активности кишки, ослабление активности ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение [24]. Синдром мальабсорбции может приводить к потере костной массы из-за нарушений всасывания кальция и витамина D [25]. Обычно это приводит к остеопении, но если нарушения не резко выражены, то основным проявлением может быть вторичный гиперпаратиреозидизм.

Обширная резекция ПЖ уменьшает ее секреторную способность. Развитие мальдигестии и мальабсорбции будет зависеть от первоначального патологического процесса в ПЖ, типа и объема резекции. Дренажные операции, сегментарные резекции, изолированная резекция головки ПЖ не уменьшают ее экзокринную функцию по сравнению с дооперационными показателями [24–26].

По данным В.К. Казимирко и соавт. были представлены следующие механизмы развития остеопении у больных ХП: снижение всасывания витамина D в кишечнике, мальабсорбция, дефицит

гастроинтестинальных гормонов, нарушение всасывания кальция в кишечнике вследствие мальабсорбции и дефицита витамина D, низкое или избыточное потребление жиров.

В результате хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе повышается выработка цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, повышается активность остеокластов, усиливается резорбция кости. По данным Н.Е. Тарваркиладзе, интенсивность всасывания кальция в тонкой кишке (методом еюноперфузии) у больных ХП была в 2 раза меньше, чем у практически здоровых лиц, а уровень кальция составил 2,07 ммоль/л, что на 12% меньше соответствующих контрольных данных. Данные изменения отмечены у пациентов ХП длительностью заболевания больше 6 лет. По всей видимости, гипокальциемия развивается при длительном течении ХП, поддерживается на постоянном уровне и в качестве компенсаторного механизма способствует постоянной мобилизации кальция из костей. У больных ХП со «стажем» заболевания более 6 лет отмечаются повышение концентрации ПТГ, сниженная концентрация кальцитонина и увеличение концентрации оксипролина, выделяемого с мочой, что является маркером костной резорбции и убедительно показывает активацию остеокластических процессов в костной ткани. Проводилось измерение МПКТ у больных ХП с различной продолжительностью заболевания. Снижение МПКТ отмечается преимущественно у больных с длительностью заболевания ХП более 6 лет. Пациенты, у которых ХП длится менее 3 лет, не имеют существенных остеоденситометрических изменений. Выдвинуто предположение, что данный интервал (6 лет и более) является «пограничной» точкой, с которой при помощи клинко-лабораторных методов обследования начинают выявляться остеопоротические изменения в костной ткани.

В работе была также представлена экспериментальная часть. Проводилось измерение концентрации цитокинов при экспериментальном остеопорозе. Полученные данные показали, что при формировании остеопороза в сыворотке крови крыс значительно возрастает концентрация основных представителей семейства провоспалительных цитокинов — ФНО и ИЛ-1. Эти результаты позволяют предполагать патогенетическое значение ФНО и ИЛ-1 в развитии данного патологического состояния. ФНО первым появился в крови в условиях постепенного изменения микроархитектоники костной ткани вследствие моделирования экспериментального остеопороза [24; 25].

Суммируя результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, следует отметить, что через 6 лет с момента развития хронического панкреатита гипокальциемия из компенсаторно-адапционного процесса трансформируется в патологический. Предполагается, что у больных хроническим панкреатитом с трехлетним «стажем»

болезни, у которых не отмечено выраженных остеопоротических изменений, гипокальциемия, по всей видимости, носит субклинический характер. В противовес этому у больных с хроническим панкреатитом (длительность заболевания превышает 6 лет) по всем тестируемым признакам [26; 27] показано формирование остеопоротических изменений в организме. Возможно, в течение 4–5-летнего срока заболевания хроническим панкреатитом в организме больных происходят декомпенсаторные изменения, «запускающие» порочный круг патологических процессов: фиброз паренхимы поджелудочной железы и повышение активности ацинарных энзимов, хроническое воспаление, следствием этого является развитие гипокальциемии и гипофосфатемии. Опосредованно происходит повышение концентрации паратгормона и снижение концентрации кальцитонина, приводящие к снижению интенсивности процессов остеобразования и усилению процессов резорбции.

Использование глюкокортикостероидов играет важную роль в развитии остеопороза или остеопении. Поэтому те группы гастроэнтерологических больных, которые вынуждены длительно принимать эти препараты, имеют двойной риск истощения костной ткани [12; 14].

Потеря костной ткани составляет 3% в год у пациентов со сниженной минеральной плотностью кости, не принимающих кортикостероиды, и 6% в год у тех пациентов, которые получают данные препараты (при равном риске для мужчин и

женщин). У 30–50% постоянно принимающих глюкокортикостероиды пациентов имеются переломы. Под влиянием кортикостероидов снижается пролиферация предшественников остеобластов и выработка простагландинов, а также увеличивается секреция паратиреоидного гормона [12; 14]. Все это приводит к снижению синтеза остеобластов и белка, а следовательно, к снижению костеобразования и костной массы в целом. С другой стороны, увеличивается костная резорбция вследствие снижения абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции его в почках; этот отрицательный кальциевый баланс, в свою очередь, повышает секрецию паратиреоидного гормона.

Снижение минеральной плотности кости у пациентов, получающих терапию кортикостероидами, увеличивает риск переломов. Относительный риск возникновения переломов у таких пациентов увеличивается в 2 раза для бедренной кости и в 4 раза — для позвоночника. Наиболее быстрая потеря костной массы происходит в первый год регулярного приема глюкокортикостероидов.

Таким образом, патогенетические механизмы нарушения минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями органов пищеварения требуют дальнейшего изучения, что представляется важным с точки зрения профилактики и подбора специализированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практическое руководство. — М., 2000. — С. 12–24.
2. Compston J. Prevention and treatment of osteoporosis. Clinical guidelines and new evidence // J. Roy. Coll. Phys. London. — 2000. — Vol. 34. — P. 518–621.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. A Report of a WHO study group. World Health Organ Tech Rep Ser. — 1994. — Vol. 843. — P. 1–129.
4. Беневольская Л.И., Филогенова С.А. Генетика остеопороза: изучение некоторых генов в возникновении и развитии остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 4. — С. 26.
5. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит // Пер. с нем. А.А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-мед, 2001. — С. 527.
6. Верткин А.Л., Наумов А.В., Горюлева Е.И. и др. Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней // Лечащий врач. — 2006. — № 2 — С. 12–24.
7. Ardizzone S., Bollani S., Bettica P. et al. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis // J. Inten Med. — 2000. — Vol. 24. — P. 63–70.
8. Schoon E.J., van Nunen A.B., Wouters R.S. et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort // Scand J. Gastroenterol. Suppl. — 2000. — Vol. 232. — P. 43–57.
9. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — С. 20–31.
10. Funakoshi Y., Omori H., Katoh T. Relation of bone mineral density to vitamin D receptor gene polymorphism and lifestyle factors in Japanese female workers aged 22–44 years: a cross-sectional study // J. Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). — 2010. — Vol. 56, № 1. — P. 27–33.
11. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 62. — P. 265–281.
12. Zehnder D., Bland R., Williams M.C. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase // J. Clin. Endocrinol. and Metabolism. — 2001. — Vol. 86. — P. 31–35.
13. Center J.R., Nguyen T.V., Sambrook P.N. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men // J. Bone and Mineral Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 77–88.
14. Rouillard S., Lane N.E. Hepatic osteodystrophy // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 33, № 1. — P. 301–312.
15. Newton J., Francis R., Prince M. et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 49. — P. 112–116.
16. Vasquez H., Mazure R., Gonzalez D. et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P. 113–118.
17. Garnero P., Munoz F., Borel O. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. The OFELY study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 4829–4835.
18. Vasquez H., Mazure R., Gonzalez D. et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, casecontrol study // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P. 183–195.
19. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Остеоартроз и остеопороз в пожилом возрасте, их сочетание и взаимовлияние на клинические проявления и прогрессирование // Клини. геронтол. — 2004. — № 7. — С. 55–59.
20. Schoon E.J., van Nunen A.B., Wouters R.S. et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort // Scand J. Gastroenterol. Suppl. — 2000. — Vol. 32. — P. 43–56.
21. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis and Rheumatism. — 2001. — Vol. 44. — P. 1496–1503.

22. *Alpers D.H.* How adaptable is the intestine in patients with short-bowel syndrome? // *Am. J. Clin Nutr.* — 2002. — Vol. 75. — P. 787–823.
23. *Schoon E.J., Blok B.M., Geerling B.J. et al.* Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 120–148.
24. *Хазанов А.И.* Лечение хронического панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1997. — Т. 7, № 2. — С. 87–92.
25. *Лобенко А.О., Запороженко Б.С., Тавартикладзе Н.С.* Развитие остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — 2000. — Книга 4, Вип. 9. — С. 545–548.
26. *Ardizzone S., Bollani S., Bettica P. et al.* Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis // *J. Intern Med.* — 2000. — Vol. 247. — P. 63–70.
27. *Scott E.M., Gaywood I., Scott B.B.* Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease // *Br. Soc. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 1–8.