

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЕЕ НАРУШЕНИЙ

Албулова Е.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И.

<sup>1</sup> ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Албулова Е.А.

Москва, ул. Маршала Чуйкова, д. 22, корп. 1. кв. 23

E-mail: albulova@mail.ru

Тел.: 8 (495) 304 3078, 8 (903) 144 5112

### РЕЗЮМЕ

В статье 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. Статья иллюстрирована тремя таблицами, одним рисунком и двумя графиками.

**Ключевые слова:** глютенчувствительная целиакия; синдром нарушенного всасывания; минеральная плотность костной ткани; витамин D; кальцитриол; кальцидиол; паратиреоидный гормон; остеопороз; остеопения,  $\alpha$ -ФНО; Cross-Laps; аглютеновая диета.

### SUMMARY

The article presents the results of a bone mineral density study in patients with glutensensitive celiac disease. Was discussed problem of malabsorption syndrome with clinical and pathogenetic point of view, which can lead to bone loss due to malabsorption of calcium and vitamin D for celiac disease. Also was take into account the effect of inflammatory cytokines and hormones on calciumregulating processes of bone remodeling. The role of adherence to a gluten-free diet in the formation of bone loss. The article is illustrated with three tables, one figure and two schedules.

**Keywords:** glutensensitive celiac disease, malabsorption syndrome, bone mineral density, vitamin D; calcitriol; calcidiol, parathyroid hormone, osteoporosis, osteopenia,  $\alpha$ -TNF; Cross-Laps; gluten-free diet.

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 [1]. 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 [2; 3]. Позже присоединяются популяционные факторы снижения МПКТ, обусловленные возрастом, менопаузой у женщин и андропаузой у мужчин. По данным некоторых зарубежных авторов [4; 5] 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 женщины с синдромом раздраженного кишечника и функциональными запорами, составивших контрольную группу. Больные наблюдались в ЦНИИГ в период с 2007 по 2010 год. В исследовании был использован принцип рандомизации «случай-контроль» Каждая больная ГЦ, включенная в исследование,

соответствовала больной контрольной группы того же возраста и состояния менструальной функции. Средний возраст больных ГЦ 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 транслглютаминазе (АтТГ).

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 исследовали маркеры костного

метаболизма: метаболиты витамина D ( $25\text{OH}_2\text{D}_3$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), концентрацию паратиреоидного гормона, показатель интенсивности резорбции костной ткани CrossLaps и фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) для оценки активности воспаления.

Всем больным проводили денситометрию с определением МПКТ методом двухэнергетической рентгенологической костной абсорбциометрии в  $L_1-L_{IV}$ , 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.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью программы *Statistica 6.0*. Статистическую достоверность изменений МПКТ, биохимических маркеров костного метаболизма анализировали с использованием критерия Стьюдента, критерия Мак-Уитни, критерия Вилкоксона и  $\chi^2$ -квадрат (при отсутствии нормального распределения), для малых выборок использовался критерий Фишера. Изменения рассчитываемых показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Остеопения обнаружена у 47 (74,6%) больных ГЦ и у 28 (44,4%) больных контрольной группы с достоверностью разницы частоты остеопении по критерию  $\chi^2 = 10,7$ ;  $p = 0,001$ . На *рис. 1* представлена частота и степень нарушений МПКТ у больных в изученных группах.

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 ( $\chi^2 = 3,72$ ,  $p = 0,054$ ).

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 увеличивалось в возрастном диапазоне от 40 до 60 лет, а среди больных старше 60 лет их число уменьшалось. У больных контрольной группы отмечено достоверное увеличение числа больных с остеопенией после 60 лет ( $p < 0,05$ ).

Количество женщин с остеопенией в зависимости от менструальной функции представлено в *табл. 2*. 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 у больных целиакией составлял 1,55 (1,1–2,18;

95% ДИ), а у женщин контрольной группы — 2,4 (1,2–4,8; 95% ДИ). Относительный риск развития остеопении у больных ГЦ в менопаузе составлял 1,47 (1,1–1,98; 95% ДИ), а у женщин с целиакией и сохраненной менструальной функцией — 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. 3*) средние значения исследуемых показателей оставались в пределах нормы. У больных с остеопенией отмечено нарушение фосфорно-кальциевого обмена: достоверно повышалось выделение кальция с мочой до 7,6 ммоль/л у 47 больных ГЦ, что подтверждалось достоверным увеличением коэффициента резорбтивности (отношение кальция и фосфора на 1 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 49% больных с остеопенией отмечалось достоверное снижение уровня метаболитов витамина D. Средний уровень 25ОНD<sub>3</sub> 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 —  $100,5 \pm 69,5$  ( $p = 0,01$ ).

Также у больных с остеопенией увеличивалось содержание ПТГ в крови, у 57% больных ГЦ концентрация его была выше нормы и в среднем составила

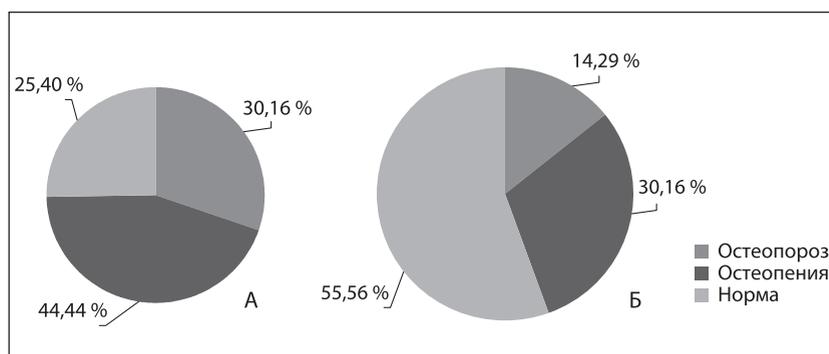


Рис. 1. Частота и степень нарушений МПКТ у больных ГЦ (А) и контрольной группы (Б)

Таблица 2

ЧАСТОТА ОСТЕОПЕНИИ В БЕДРЕ И ПОЗВОНОЧНИКЕ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ		
Показатели	Больные целиакией (n = 63)	Контрольная группа (n = 63)
Количество больных в менопаузе	35 (55,5%)	35 (55,5%)
Из них больных с остеопенией	31 (88,5%)	21 (60%)*
Количество больных с сохраненной менструальной функцией	28 (44,5%)	28 (44,5%)
Из них больных остеопенией	16 (57,1%)#	7 (25%)*#

Примечание: \* — достоверность разницы по  $\chi^2$  между больными целиакией и контрольной группой; # — достоверность разницы по  $\chi^2$  между больными с менопаузой и сохраненной менструальной функцией.

Таблица 3

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 разницы между группами, p
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 кальций 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

90,8 ± 54,5 пг/мл, что свидетельствовало о развитии функционального вторичного гиперпаратиреоза. Он появлялся в ответ на дефицит кальция вследствие нарушения его всасывания и дефицита витамина D.

У больных ГЦ уровень витамина D зависит от степени тяжести СНВ. Количество больных с дефицитом витамина D было достоверно выше среди больных с СНВ 2-й и 3-й степени, чем среди больных с СНВ 1-й степени ( $p = 0,006$  и  $p = 0,013$  соответственно). Такая же тенденция отмечалась и в частоте вторичного гиперпаратиреозидизма ( $p = 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно).

Мы также установили связь между иммунологической активностью ГЦ и риском развития остеопении. Иммунологическую активность заболевания оценивали по уровню  $\alpha$ -ФНО, АГА и АтТГ класса Ig-G и Ig-A. В общей сложности антитела были обнаружены у 32 (51%) больных ГЦ, из них АГА класса Ig-G у 32 (51%), класса Ig-A — у 30 (48%), АтТГ — у 21

(33%) больных целиакией. Между показателями МПКТ в бедре и уровнем АГА Ig-G отмечена обратная корреляционная зависимость ( $r_p = -0,54$ ;  $p = 0,006$ ), между уровнем АГА Ig-A и МПКТ в бедре и позвоночнике также выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ( $r_p = -0,65$ ;  $p = 0,001$  и  $r_p = -0,42$ ;  $p = 0,042$  соответственно). Корреляционные кривые представлены на рис. 2 и 3.

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

Как известно, основным методом лечения больных ГЦ является пожизненное соблюдение аглютенной диеты (АГД). Мы проанализировали состояние МПКТ у больных ГЦ в зависимости от их приверженности АГД. Установлено,

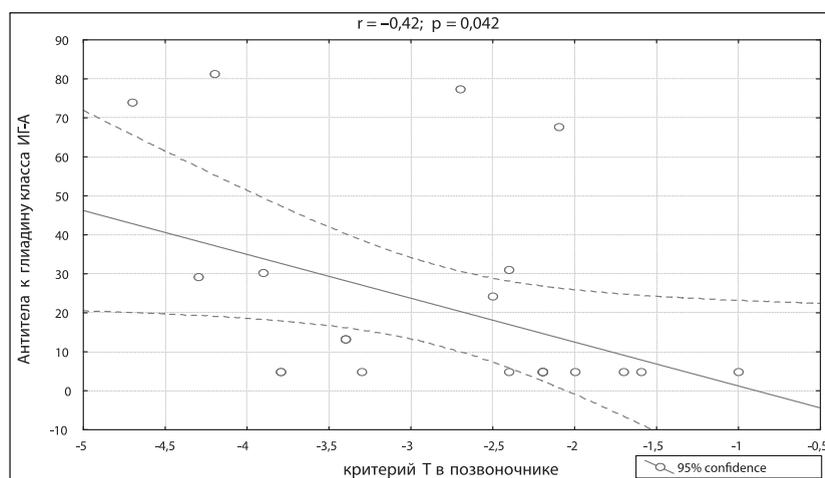


Рис. 2. Корреляционная зависимость между критерием Т в позвоночнике и титром АГА Ig-A

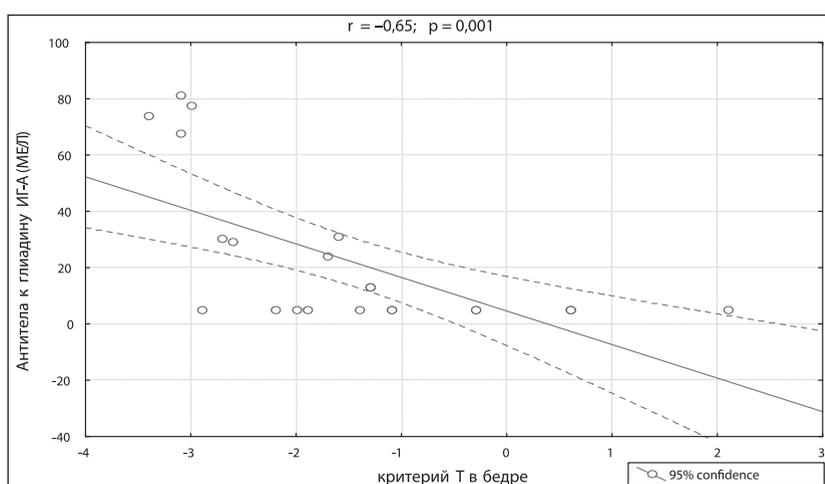


Рис. 3. Корреляционная зависимость между критерием Т в бедре и титром АГА Ig-A

что при строгом соблюдении АГД, остеопения отмечалась у 41,6% у больных, при нарушении диеты — у 82% ( $p = 0,173$ ), а при полном ее несоблюдении — у 86% больных ( $p = 0,05$ ). Исходя из полученных результатов, риск развития остеопении при частичном соблюдении АГД составил 1,44 (0,94–2,11; 95% ДИ, а при отсутствии ее соблюдения — 2,1 (1,26–3,42; 95% ДИ).

Все больные ГЦ получали препараты, содержащие кальций в дозе 1,0 г в сутки и препараты витамина D: 15 женщинам со сниженной МПКТ в менопаузе был предложен альфакальцидол в суточной дозе 1,0 мкг, 15 — кальцитриол в дозе 0,5 мкг в сутки. По основным клиническим характеристикам и тяжести остеопении обе группы больных достоверно не различались. Эффективность терапии оценивали по приросту МПКТ, выраженной в процентах прироста или убыли. Клиническое наблюдение за ними проводили ежемесячно. Лабораторные исследования и денситометрию осуществляли до начала лечения и через 6 месяцев. Переносимость препаратов была удовлетворительной. Достоверным положительным эффектом считали прирост МПКТ более 2%.

Установлено, что у больных, получавших кальцитриол, процент прироста МПКТ оказался достоверно выше. Также достоверно выше среди них было и количество больных с приростом МПКТ.

На эффективность проводимой терапии оказывала влияние тщательность следования АГД. Так, у больных, соблюдавших диету, отчетливый прирост МПКТ отмечался у 81% больных в позвоночнике и у 56% — в бедре. Среди больных ГЦ, нарушавших АГД, эффективного прироста МПКТ мы не отметили ни у одного, при этом у 21% из них произошло дальнейшее снижение МПКТ в позвоночнике, а у 57% — в бедре, несмотря на прием витамина D.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное нами исследование показало высокую распространенность снижения МПКТ у больных ГЦ. У обследованной нами группы больных ГЦ 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 остеопении 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 обнаружено у 95% больных с остеопенией; в 70% случаев поражалось и бедро. Различие объясняется тем, что губчатые кости при остеопении поражаются в большей степени из-за разного соотношения костного вещества в губчатой и компактной тканях. По нашим 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, страдавших ГЦ, 55,0% находились в состоянии менопаузы и остеопения у них наблюдалась чаще. Из этого следует, что если менопауза развивается у больной с целиакией, то риск развития остеопении у нее повышается, но имеет меньшее значение, чем для больных контрольной группы. Наличие целиакии у женщин вне зависимости от состояния менструальной функции также повышает риск развития остеопении, причем у больных с сохраненной менструальной функцией он выше, чем для женщин ГЦ, находящихся в менопаузе. Следовательно, у женщин с ГЦ происходит сложение рисков популяционных и обусловленных наличием целиакии. Так, у женщин ГЦ в менопаузе риск развития остеопении составляет 3,54 (1,84–6,81; 95% ДИ) относительно женщин контрольной группы с сохраненной менструальной функцией. В то же время относительный риск развития остеопении у женщин контрольной группы в фазе менопаузы относительно больных ГЦ с сохраненной менструальной функцией составляет всего 1,08 (0,78–1,63; 95% ДИ).

Основное влияние целиакии на МПКТ связано с развитием вторичного гиперпаратиреоидизма, обусловленного мальабсорбцией кальция и недостатком витамина D, что приводит к развитию вторичного остеопороза. Практически каждый второй случай остеопении у больных ГЦ обусловлен снижением всасывания кальция и дефицитом

витамина D. Формирующийся в результате вторичный остеопороз или является единственной причиной остеопении, или же усиливает потери МПКТ, обусловленные менопаузой.

Полученные нами результаты показали, что остеопения может развиваться у 70,8% больных ГЦ уже при СНВ I степени тяжести. Дальнейшее прогрессирование степени тяжести СНВ приводит к нарастанию частоты и тяжести остеопении. Это подтверждается статистически значимым увеличением частоты остеопороза у больных с СНВ III степени тяжести.

В последние годы публикуется большое число исследований, доказывающих возможность связи нарушений обмена в костной ткани с аутоиммунными проявлениями ГЦ. Полученные нами результаты показали, что у ряда больных остеопения также может быть обусловлена высокой иммунологической активностью целиакии. Таким образом, у большинства больных ГЦ остеопения развивается под влиянием комплекса патогенетических факторов, значение которых показано в данном исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопения и остеопороз являются распространенным осложнением целиакии и встречается почти у 75% больных. На риск возникновения остеопороза влияют как популяционные факторы, такие как менопауза, так и клинические особенности ГЦ: вторичный гиперпаратиреоидизм вследствие нарушения всасывания кальция и витамина D, активность аутоиммунного воспаления и качество соблюдения больными АГД.

Нарушение больными диеты, наличие СНВ II и III степени тяжести, высокий титр АГА являются прямым показанием к проведению денситометрии.

Эффективное устранение остеопении у больных ГЦ с помощью препаратов витамина D возможно только при условии строгого пожизненного соблюдения больными АГД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии / А. И. Парфенов. — М.: Анахарсис, 2007. — 376 с.
2. Торопцова Н. В., Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современном мире // РМЖ. — 2005. — № 24. — С. 1582–1585.
3. Беневоленская Л. И., Лесняк О. М. (ред.). Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. — М: ГЭОТАР — Медиа, 2005. — 176 с.
4. Corazza G. R., Sario A. D., Cecchetti L. et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 122–128.
5. Meyer D., Stavropoulos S., Diamond B., Shane E., Green P. H. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 112–119.