



ГОЛОВАЧ И.Ю., д.м.н., профессор
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: НА ПЕРЕКРЕСТКЕ ПРОБЛЕМ

Резюме. В обзорной статье представлены данные о развитии остеопороза и нарушении минеральной плотности костной ткани у пациентов с различной гастроэнтерологической и гепатобилиарной патологией. В статье акцентировано внимание на том, что остеопороз может быть ассоциирован со многими соматическими заболеваниями, прежде всего болезнями пищеварительного тракта. Это требует участия терапевтов и гастроэнтерологов в лечебно-профилактических программах. Согласно практическому руководству Всемирной организации гастроэнтерологов (OMGE, 2004), к хроническим заболеваниям органов пищеварения, угрожающих развитием остеопороза, относят синдром короткой кишки, постгастрорезекционный синдром, воспалительные заболевания кишечника, целиакию, холестатические болезни печени; также выделяют остеопороз, развивающийся при использовании в терапии глюкокортикоидов. Этиология и патогенез снижения минеральной плотности кости у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения включают в себя, помимо общепопуляционных факторов риска, процессы, связанные с нарушением конверсии витамина D, влекущие за собой снижение абсорбции кальция, магния, фосфора в кишечнике и увеличение их экскреции почками. Гипокальциемия приводит к активации паращитовидных желез и вторичному гиперпаратиреозу, а на фоне хронического воспалительного процесса повышается активность цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α и интерлейкинов-1, -6, обладающих костнорезорбтивным действием. Выделены основные факторы риска развития остеопороза при различных заболеваниях, связанные с особенностями протекания болезней пищеварительного тракта.

Ключевые слова: остеопороз, костная ткань, минеральная плотность костной ткани, хронический панкреатит, экскреторная недостаточность, цирроз печени, хронический гепатит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, желчнокаменная болезнь.

Костная система, механизмы ее ремоделирования в основном остаются без внимания врачей-гастроэнтерологов, несмотря на очевидное поражение костной ткани при гепатитах, циррозах печени (ЦП), панкреатитах, билиарной дисфункции, синдроме мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и т.д. Привлечение внимания гастроэнтерологов и терапевтов к состоянию костной ткани при гастроэнтерологической и гепатобилиарной патологиях обуславливают несколько важных факторов:

— значительные успехи в лечении основных форм гастроэнтерологической и гепатобилиарной патологии с использованием современных лекарственных средств привели к увеличению продолжи-

тельности жизни пациентов и поставили вопрос о его качестве;

— широкое внедрение трансплантации печени в клиническую практику поставило вопрос о состоянии различных систем и органов, нарушения в которых влияют на течение посттрансплантационного периода и смертность пациентов;

— появление новых информативных неинвазивных методов исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ), ее структуры, возможности исследования активности костного обмена сделали доступным определение структурно-функционального состояния костной ткани при гастроэнтерологической патологии [5, 16, 19, 28].

Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что в 70–90 % случаев болезни органов пищеварения сочетаются между собой, а с возрастом — сопровождаются поражением других органов и систем. Одновременное течение нескольких болезней, каждая из которых негативно влияет на клинические проявления, формирование коморбидности, особенно у пациентов старших возрастных групп, довольно часто недооценивается врачами, становится причиной диагностических ошибок, приводит к односторонности лечения и негативно влияет на профилактику осложнений. На самом деле скорость развития дефицита костной массы возрастает после наступления менопаузы и ускоряется при наличии хронических болезней [28, 43, 61].

Актуальность проблемы остеопороза обусловлена в первую очередь синдромами мальабсорбции и мальабсорбции с нарушением усвоения минеральных и органических веществ. Кроме того, такие пациенты вынуждены соблюдать диету, иногда строгую, что обуславливает вынужденную несбалансированность питания. Также при некоторых состояниях необходимо подавлять секреторную активность желудка, назначая ингибиторы протонной помпы [40, 74]. Нарушение усвоения кальция также может быть следствием оперативных вмешательств [20].

В регулировании кальциевого гомеостаза принимают участие многие органы и системы. Наибольшую роль в этих процессах играет костная система, где депонируется данный микроэлемент, а также органы пищеварительной системы, участвующие в обмене экзо- и эндогенного кальция, печень и почки, которые обеспечивают промежуточные и конечные звенья его обмена. Таким образом, роль пищеварительного канала в поддержании кальциевого гомеостаза несомненна. Это, в свою очередь, свидетельствует о том, что патологические процессы и хронические заболевания любого органа пищеварительного тракта несомненно негативно отражаются на метаболизме кальция, способствуя формированию гипокальциемии и, в конечном счете, снижению минеральной плотности костной ткани.

Нарушения минеральной плотности костной ткани и остеопороз при экзокринной недостаточности поджелудочной железы и панкреатите

Одним из заболеваний органов пищеварения, приводящих к развитию остеопороза, является хронический панкреатит (ХП), особенно с нарушением экзокринной функции поджелудочной железы [5]. Хронический панкреатит — это воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся фокальными некрозами в сочетании с диффузным или сегментарным фиброзом и развитием функциональной недостаточности органа [4]. Панкреатическая недостаточность может протекать как с общим снижением выработки всех ферментов, так и с изолированным уменьшением продукции одного из них, но именно ферментная недостаточность определяет тяжесть тече-

ния заболевания и качество жизни больных с ХП [19]. Дефицит экзокринной функции поджелудочной железы в большинстве случаев наблюдается на поздних стадиях болезни, когда прогрессирование процессов фибротизации железы обуславливает снижение продукции ферментов, что, в свою очередь, способствует появлению клинических признаков мальабсорбции. Однако экзокринная недостаточность может развиваться и на ранних стадиях болезни из-за уменьшения объема функционирующей паренхимы. Некоторые авторы указывают, что при снижении экзокринной секреции до 5–10 % от нормы появляются выраженные стеаторея и креаторея [8, 14]. Клинически наиболее значима стеаторея. Она приводит к мальабсорбции, прежде всего жирорастворимых витаминов А, D, E, K.

В основе развития остеопении у больных ХП лежат разнообразные механизмы и процессы, в первую очередь — нарушения всасывания витамина D и гипокальциемия, обусловленная избыточным выделением кальция в связи с образованием мыл в толстой кишке и синдромом мальабсорбции [49]. Клиническими проявлениями дефицита жирорастворимых витаминов в организме могут быть боли в костях, повышенная их ломкость и склонность к судорожным сокращениям мышц (гиповитаминоз D), нарушения в системе свертывания крови в виде кровоточивости (гиповитаминоз K), снижение зрения в темноте, повышение сухости кожи (гиповитаминоз A) [4]. Последствием дефицита витамина D являются также снижение абсорбции кальция, повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и нарушение процессов минерализации костной ткани. У больных ХП присутствуют и другие факторы риска остеопении: повышенная активность провоспалительных цитокинов, курение, прием алкоголя, а также ограничения в питании вследствие постоянного болевого синдрома [36]. Установлено, что хроническое воспаление в поджелудочной железе сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α — ФНО- α), которые способны усиливать функциональную активность остеокластов и тем самым стимулировать костную резорбцию.

Секреция поджелудочной железы является сложным процессом, в регулировании которого участвуют многие факторы внешней и внутренней среды. Несмотря на более чем столетний период исследований механизмов регулирования секреторной деятельности железы, изучены они недостаточно. И все же не вызывает сомнений, что регулирование секреторного процесса поджелудочной железы осуществляется нервной системой и разными гуморальными факторами. Ионы Ca^{2+} и являются теми универсальными средствами передачи внеклеточного сигнала в клетку и ее ответной реакции на гормоны и нейротрансмиттеры [4, 20, 34]. Сегодня можно считать доказанным положение о центральной роли кальция в запуске и координации экскретции ферментов клетками пищеварительных желез [7, 44, 48].

Синтез и транспортировка ферментов и электролитов через систему межклеточных и внутриклеточ-

ных мембран энергетически обеспечивается АТФазной активностью при участии ионов кальция. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют, что удаление внеклеточного кальция подавляет экстрюзию амилазы ацинарных клеток поджелудочной железы [7, 63]. Также определено, что продуцирование секретина, панкреозимина и ферментов поджелудочной железы является кальцийзависимым процессом. Так, кальций способствует высвобождению панкреозимина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и опосредует его действие на панкреоциты, участвует в регулировании сократительной деятельности сфинктера Одди [66, 81]. Кальций также принимает участие в стимулировании высвобождения ферментов ацинарных клеток, активизации ферментов и стабилизации структуры их молекул [7, 20, 33].

Для адекватной работы поджелудочной железы большое значение имеет содержание кальция в панкреатическом соке. Его концентрация в поджелудочной железе значительно более низкая, чем в крови, и изменяется в зависимости от фазы секреции железы, а также от характера и силы стимуляции. О роли кальция в секреторной деятельности поджелудочной железы свидетельствуют наблюдения, согласно которым при ХП концентрация кальция в панкреатическом соке снижается параллельно уменьшению дебата ферментов [11]. Поскольку экстрюзия ферментов является кальцийзависимым процессом, гипокальциемия обуславливает уменьшение стимуляции экзокринной деятельности поджелудочной железы

и нарушает экскреторную функцию органа. Эти данные подчеркивают исключительно важную роль ионов кальция в развитии и прогрессировании патологии поджелудочной железы. Гипокальциемия приводит к недостаточной секреторной (экскреторной) активности поджелудочной железы, а экскреторная недостаточность обуславливает синдром мальабсорбции и, как следствие, гипокальциемии. Таким образом, замыкается порочный круг, лежащий в основе не только внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, но и нарушений костного метаболизма [20, 25].

Ионы кальция также стимулируют секрецию соляной кислоты, которая является косвенным стимулятором панкреатической секреции. Кроме того, они принимают непосредственное участие в регулировании мышечных сокращений, а следовательно, нарушения кальциевого метаболизма можно рассматривать как один из факторов дисфункции сфинктера Одди. Последняя является одним из главных патогенетических факторов в развитии болезни. Состояние сфинктерного аппарата также может влиять на кальциевый обмен, что будет способствовать увеличению потерь микроэлемента с желчью при гипотонусе сфинктера или препятствовать процессам всасывания за счет уменьшения выделения желчных кислот в кишечнике при гипермоторных дискинезиях [57].

Схема развития гипокальциемии как основного патогенетического фактора в развитии остеопороза при ХП представлена на рис. 1.

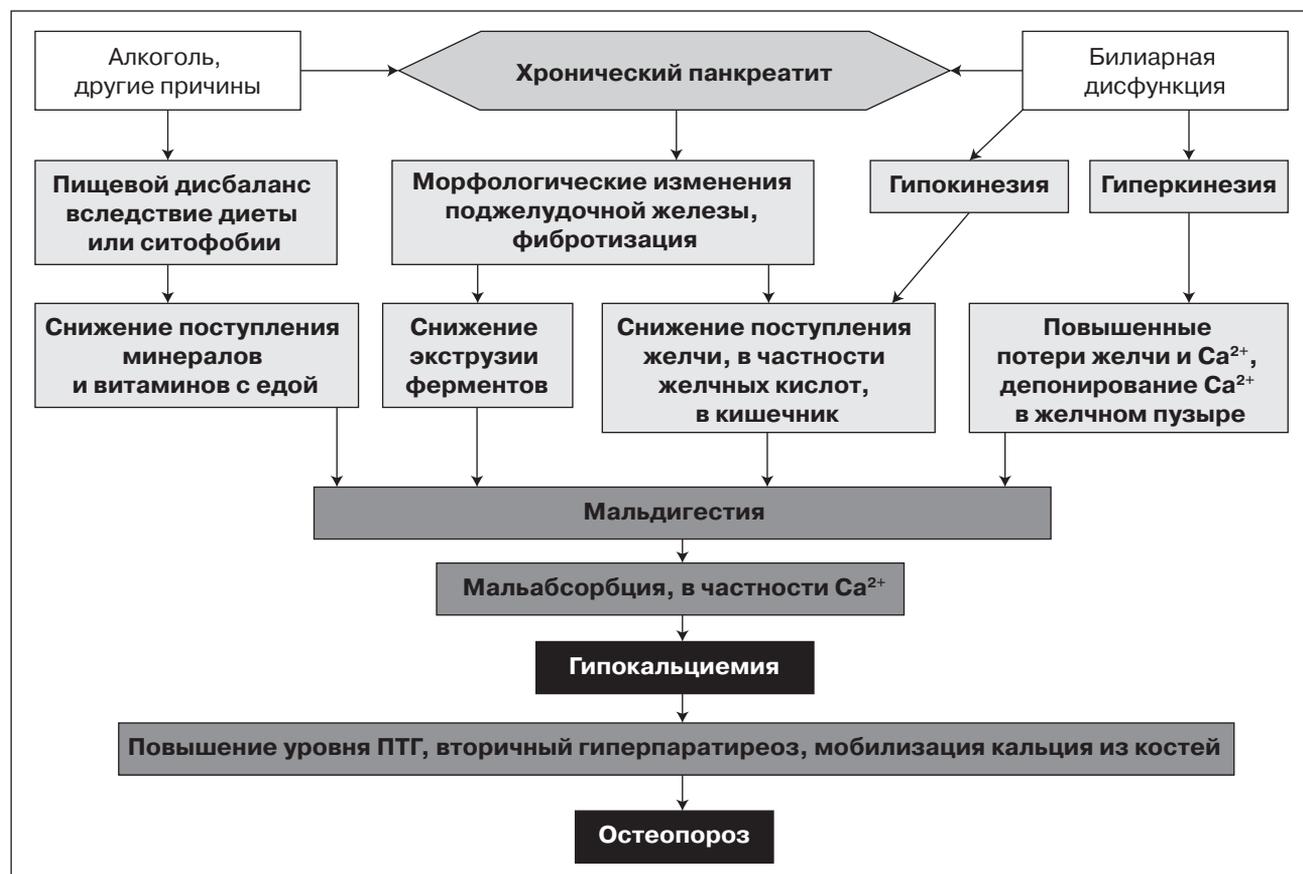


Рисунок 1. Механизмы развития гипокальциемии и остеопороза при хроническом панкреатите (адаптировано нами по [20])

Существует еще слишком мало убедительных сообщений о роли дефицита витамина D у молодых пациентов с ХП, а также о влиянии D-дефицита на тяжесть заболевания [76]. Однако проведенные исследования указывают, что сывороточные уровни 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) были значительно снижены при ХП по сравнению со здоровыми женщинами, кроме этого, уровень фекальной эластазы-1 коррелировал с тяжестью ХП и уровнем витамина D [76]. Дефицит витамина D имеет значительное негативное влияние на метаболизм костной ткани, которое усиливается при недостаточности поджелудочной железы и длительном злоупотреблении алкоголем [37]. Таким образом, дефицит витамина D является еще одним значимым фактором в развитии остеопороза при ХП [6].

При ХП остеопения ассоциирована с дефицитом кальцитриола и кальцитриола, который встречается у 43,4 и 40 % больных соответственно [28]. Риск развития остеопении, обусловленный дефицитом кальцитриола, у женщин в постменопаузе составляет 1,48 (1,26–1,75; 95% доверительный интервал (ДИ)), у женщин с сохраненной менструальной функцией — 2,4 (1,47–3,78; 95% ДИ), у мужчин — 1,59 (1,15–2,22; 95% ДИ).

Первые исследования частоты остеопении при ХП с выраженной экскреторной недостаточностью выявили, что минеральная плотность кости не коррелирует с возрастом, секрецией бикарбонатов, экскрецией фекального жира, объемом стула, показателями минерального обмена, длительностью алкоголизма или средним потреблением алкоголя [61]. Остеопения была установлена у 10 пациентов из 40 обследованных, остеопороз — у 2 больных. Однако последующие многочисленные исследования подтвердили высокую частоту диагностирования остеопороза и остеопении у больных с ХП. Так, в исследовании S.N. Duggan et al. (2012) [36] у 34 % больных с ХП (средний возраст — 47,9 года) выявлен остеопороз по сравнению с 10,2 % в контрольной группе. Таким образом, при ХП нарушения минеральной плотности костной ткани выявляются втрое чаще, чем у здоровых. Исследователи делают вывод, что, учитывая бремя остеопороза, все пациенты с ХП должны проходить скрининг на остеопороз [19, 25, 36].

В одном из отечественных исследований указывается, что у 75 % пациентов с ХП выявлены нарушения минеральной плотности костной ткани: остеосклероз — у 10 %, остеопенический синдром I ст. — у 20 %, II ст. — у 14 %, III ст. — у 17 %, остеопороз — у 24 % пациентов [3]. Среди 95 обследованных остеопения в возрасте до 45 лет встречалась преимущественно у мужчин (71,4 %), в возрасте 46–60 лет — преимущественно у женщин (68,8 %), после 60 лет — исключительно у женщин (100 %). Выраженность изменений в костной системе, как правило, коррелирует с диарейным синдромом и степенью амилазной недостаточности [18].

Согласно результатам российского исследования, вторичный остеопороз может диагностироваться у 19–35 % больных ХП независимо от пола. Среди женщин в постменопаузе с ХП у 24–54 % встречается первич-

ный постменопаузальный остеопороз, не связанный с заболеванием ПЖ, а у 46–76 % женщин в постменопаузе может выявляться комбинированный вариант остеопороза — постменопаузальный, отягощенный вторичным остеопорозом, связанным с хроническим поражением поджелудочной железы [25].

Так, среди больных ХП остеопения встречается у 64,1 % (54,1–73,6; 95% ДИ) женщин и у 48,9 % (34,6–63,2; 95% ДИ) мужчин. У 39 % женщин с ХП и сниженной МПКТ остеопения была обусловлена менопаузой, у 47 % отмечается сочетание постменопаузального и вторичного остеопороза, а у 14 % женщин вторичная остеопения развивается на фоне хронического панкреатита. У мужчин в 74 % случаев встречалась вторичная остеопения, у 9 % она развивалась на фоне снижения уровня тестостерона, у 17 % была идиопатической. Основными популяционными факторами риска при ХП являются женский пол и менопауза, клиническими факторами риска — длительность заболевания более 10 лет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Сочетание менопаузы и экзокринной недостаточности увеличивает риск развития остеопении в 2,67 раза [5, 25, 26].

Остеопороз и остеопения чаще всего встречаются у больных ХП длительностью более 10 лет (87,5 % пациентов), а у больных с длительностью заболевания менее 10 лет снижение МПКТ отмечалось в 38,1 % случаев; достоверность различий по критерию Фишера (p) между этими двумя подгруппами больных составляла 0,017 [26].

Течение ХП преимущественно алкогольного генеза (79 % обследованных) коррелировало со сниженной массой тела, а развитие остеопороза у этих пациентов — с выраженностью стеатореи [43]. Н. Dujsíková с соавт. (2010) [38] отметили, что основными причинами развития остеопороза при ХП являются дефицит витамина D, длительный прием алкоголя в анамнезе и продолжительность заболевания. В общей сложности остеопатия при ХП выявляется у 39 % пациентов, среди них остеопения диагностирована у 26 % больных, остеопороз — у 5 %, остеомалация — у 8 % [37]. Большая частота метаболических остеопатий при прогрессирующем течении и высокой стадии ХП связана прежде всего с мальабсорбцией кальция и витамина D. При инициальных стадиях болезни потери костной массы могут быть связаны с дисбалансом интестинальной микрофлоры и нарушением абсорбции витамина D.

Во многих исследованиях установлено, что основным клиническим фактором развития панкреатической остеодистрофии/osteопатии является выраженность стеатореи [36, 56, 72], а вот наличие инкреторной недостаточности не влияет на развитие нарушений костной ткани.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, проявляющаяся уменьшением уровня фекальной эластазы-1, может гораздо чаще встречаться у больных с остеопорозом, чем предполагалось ранее [55]. Снижение экзокринной функции поджелудочной железы при пониженном уровне фекальной эла-

стазы-1 представляется наиболее вероятной причиной уменьшения уровня циркулирующих метаболитов витамина D₃ у пациентов с остеопорозом [55].

Таким образом, развивающаяся экзокринная недостаточность ПЖ приводит к увеличению частоты нарушения МПКТ и усугублению потерь костной ткани. Изучение особенностей метаболизма костной ткани показало, что в группе больных с эндокринной недостаточностью поджелудочной железы имеются особенности нарушения регуляции метаболизма костной ткани, основными из которых являются дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз. Причиной вторичного гиперпаратиреоза было снижение уровня витамина D₃, о чем свидетельствовало уменьшение уровня 25(ОН)D₃ в сыворотке крови, выявленное у 68 % больных [6].

Интересные данные получены при обследовании мужчин с ХП. Так, экзокринная недостаточность отмечалась у 76 % больных, а остеопения — у 48,9 %; вторичный гиперпаратиреоз — у 74 % больных с остеопенией, из них у 88 % он развивался на фоне дефицита витамина D, у 12 % вторичный гиперпаратиреоз не был сопряжен с дефицитом витамина D, но отмечалось повышенное выделение с калом солей жирных кислот (мыл). Таким образом, из 23 мужчин с остеопенией основной причиной у 74 % больных был вторичный гиперпаратиреоз, а у 9 % наиболее вероятным фактором, приведшим к снижению МПКТ, являлся гипогонадизм, который подтверждался снижением уровня тестостерона [26].

Таким образом, ХП является одним из факторов риска снижения МПКТ; у больных ХП в равной степени поражается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань; ведущим клиническим фактором риска снижения МПКТ является длительность заболевания и выраженность экскреторной недостаточности. Сочетание менопаузы и экзокринной недостаточности у женщин повышает риск остеопении/остеопороза. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы приводит к увеличению дефицита витамина D до 50 %, а вторичного гиперпаратиреоза — до 47 % по сравнению с больными с ХП и сохраненной функцией железы [5, 26, 38].

Нарушения минеральной плотности костной ткани и остеопороз при желчнокаменной болезни и постхолецистэктомическом синдроме

Известно, что витамин D, влияющий на состояние МПКТ, относится к жирорастворимым витаминам, а нормальные процессы липолиза обеспечиваются адекватным количеством желчных кислот. В связи с этим логично предположить, что дефицит желчных кислот может отражаться на всасывании витамина D и приводить к нарушению МПКТ. По данным литературы хорошо известно, что 90 % синтеза витамина D происходит в печени, где осуществляется первая реакция гидроксилирования холекальциферола и кальциферола при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы [27]. Основное физиологическое значе-

ние желчных кислот заключается в эмульгировании жиров, образовании липоидно-желчных комплексов. Кроме того, желчные кислоты активизируют панкреатическую липазу, а в связи с этим облегчают всасывание жирорастворимых витаминов, в частности витамина D [9]. Установлено, что при постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС) и желчнокаменной болезни (ЖКБ) билиарная недостаточность определяется более чем в 87 % случаев [10]. В свою очередь, недостаточное и/или несвоевременное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку может приводить к нарушению всасывания не только липидов, но и жирорастворимых витаминов. Таким образом, билиарная недостаточность является одной из причин нарушения всасывания кальция и витамина D и может оказывать негативное влияние на МПКТ [9].

Однако до настоящего времени остается окончательно не выясненным, в какой степени сочетание различных факторов риска может оказывать влияние на снижение МПКТ при билиарной патологии. В частности, отсутствуют ответы на принципиальные вопросы: существует ли и насколько выражена зависимость между степенью билиарной недостаточности, сопровождающей холецистолитиаз, и снижением МПКТ. Кроме того, не установлено, существует ли и насколько выражена зависимость между билиарной недостаточностью, развившейся в результате холецистолитиаза, перенесенной холецистэктомии, и снижением МПКТ [28].

В российском исследовании при обследовании пациентов с ЖКБ нормальная МПКТ отмечалась у 42,6 % больных, у 57,4 % выявлена остеопения и/или остеопороз. Таким образом, распространенность остеопении в группе больных с ЖКБ, в том числе перенесших холецистэктомия, может колебаться в пределах 55,3–61,7 % (95% ДИ) [12]. При этом дефицит витамина D отмечался у 69 % больных с ЖКБ.

Развитие билиарной недостаточности при ЖКБ и ПХЭС приводит к увеличению активности кальций-регулирующих гормонов в связи с нарушением фосфорно-кальциевого баланса. Установлено, что основной причиной нарушения обмена кальция на фоне билиарной недостаточности является снижение уровня витамина D [47]. Именно билиарная недостаточность у больных ЖКБ и ПХЭС сопровождается увеличением риска развития остеопении независимо от популяционных факторов риска, относительный риск развития остеопении находится в прямой зависимости от степени билиарной недостаточности [13].

На встречаемость дефицита МПКТ у больных ЖКБ оказывают влияние известные популяционные факторы риска остеопороза: менопауза, снижение индекса массы тела, возраст. Не исключается и влияние заболевания, течение которого сопровождается увеличением распространенности дефицита МПКТ у больных, особенно у перенесших холецистэктомия. Таким образом, ЖКБ усугубляет риск развития остеопении у больных с популяционными факторами риска. Снижение МПКТ у больных ЖКБ происходит в равной степени как в кортикальной, так и в трабекуляр-

ной костной ткани, что свидетельствует о полиэтиологичности остеопении в данной группе больных. Таким образом, пациентам, перенесшим холецистэктомию, в план обследования необходимо включать проведение денситометрии костной ткани с целью раннего выявления нарушений МПКТ [28].

Нарушения минеральной плотности костной ткани и остеопороз при хронических заболеваниях печени

Разнообразные нарушения состояния костной ткани при заболеваниях печени принято называть печеночной остеодистрофией, которая диагностируется, по данным разных исследователей, у 40–75 % больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Формирование остеопенического синдрома и остеопороза при патологии печени является мультифакторным, а патогенетические механизмы этого процесса достаточно сложны и неоднозначны [16].

Исследования состояния костной ткани и установление возможных патогенетических причин при ХЗП имеют достаточно давнюю историю. Еще в 60-е годы прошлого века было доказано, что хронические гепатиты (ХГ) высокой активности и особенно циррозы печени вызывают гепатогенную остеодистрофию, состоящую из трех типов: остеомалации, остеопороза и периостальных реакций [53]. В настоящее время считают, что частота остеомалации при ХЗП преувеличивается, а частой реакцией костной ткани при хронических гепатитах и циррозах печени является остеопороз. Так, при обследовании 107 больных ЦП у 39 % диагностирован остеопороз, тогда как остеомалация не была установлена ни у одного больного [35].

Наиболее быстрые и интенсивные потери костной массы происходят при аутоиммунном гепатите, аутоиммунном циррозе и первичном билиарном циррозе (ПБЦ) печени [31, 39]. Именно с холестатических заболеваний печени началась история изучения метаболических заболеваний костей в гепатологии. Окончательно было доказано, что остеопения и остеопороз возникают как общие осложнения холестатических заболеваний печени, их распространенность колеблется от 10 до 56 % [58]. Отчетливое снижение МПКТ встречается в 4 раза чаще у пациентов с ПБЦ, чем в контроле. Это заболевание чаще сопровождается остеопенией, чем другие холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит и гемохроматоз.

Проблема гепатогенных остеопений приобрела особое значение в связи с возможностями трансплантации печени. Как правило, трансплантация проводится пациентам в терминальной стадии ХЗП, течение которой сопровождается многочисленными коморбидными состояниями, в том числе и остеопороз [78]. Функциональная активность «новой» печени не способна сразу скорректировать нарушенный костный метаболизм, а накопление костной массы происходит весьма медленно (ведь костная ткань — наиболее инертная система в нашем организме) [64]. Установлено, что в течение 4–6 месяцев после трансплантации печени идет

активный процесс потери костной ткани (до 16 %) [65], что связано с высоким костным обменом, который отмечается в послеоперационном периоде. Применение иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде еще в большей степени нарушает хрупкий костный гомеостаз. Поэтому высокая частота остеопороза у пациентов перед трансплантацией печени значительно осложняет течение послеоперационного течения и увеличивает риск возникновения переломов костей [78]. Так, при обследовании 243 пациентов, требующих трансплантации печени, у 36,6 % диагностирован остеопороз, у 48,1 % — остеопения и только у 15,2 % больных состояние костной ткани было в норме [64]. Еще в одном исследовании снижение МПКТ до уровня остеопороза в поясничном отделе позвоночника наблюдали у 63 % пациентов с терминальной стадией ЦП, требующих проведения трансплантации печени [30]. Имеющиеся данные указывают, что распространенность переломов костей после пересадки печени колеблется от 17 до 65 %.

Патогенез развития остеопороза при ХЗП сложен и многогранен. На состояние костной ткани и костный метаболизм оказывают влияние этиология болезни (вирусный или алкогольный генез), активность заболевания, степень функциональной недостаточности печени, выраженность холестатического компонента [15, 16, 41, 73]. Дополнительными факторами ускоренных потерь костной массы являются период постменопаузы у женщин, низкий индекс массы тела и прием ГК. На рис. 2 схематически изображен патогенез развития остеопороза при ХЗП.

На сегодня определены основные факторы риска развития остеопороза и остеопенического синдрома при ХЗП. Установлено, что формирование гепатогенной остеопатии патогенетически связано с течением ХГ и ЦП и является важным симптомокомплексом этих заболеваний. При исследовании методом DXA 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 ЦП остеопороз в вышеуказанных отделах определен соответственно у 37,5 и 28,1 % больных, остеопенический синдром — у 60,9 и 69,5 % пациентов; при ЦП 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 % [16].

При циррозах печени HCV- и HBV-этиологии отмечается увеличение концентрации паратгормона с формированием синдрома вторичного гиперпаратиреоза, обуславливающего патогенетические особенности процессов ремоделирования. При ХЗП также установлен дефицит активных метаболитов витамина D, особенно при заболеваниях алкогольной этиологии и в стадии декомпенсации [68]. 74 % пациентов имели недостаточность и дефицит 25-гидроксивитамина D, что коррелировало с тяжестью течения ЦП и смертностью. Течение циррозов печени у мужчин ассоцииру-

ется со снижением концентрации тестостерона в крови; степень снижения определяется степенью гепатоцеллюлярной недостаточности и не зависит от этиологических факторов [42]. Одним из потенциальных механизмов развития остеопороза при ХЗП является недостаточное формирование костной ткани в связи с вредным воздействием веществ, таких как билирубин и желчные кислоты, или токсическим действием алкоголя или железа на остеобласты [42].

Течение хронических алкогольных гепатитов и циррозов печени связано с дисбалансом продукции цитокинов, что проявляется увеличением концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и уменьшением содержания противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) интерлейкинов и зависит от активности патологического процесса и гепатоцеллюлярной недостаточности [17]. Гиперцитокинемия вследствие недостаточного клиренса их печенью обуславливает негативное влияние на костный метаболизм, приводя к активации остеокластической резорбции.

ХЗП ассоциируются также со значительными нарушениями минерального обмена, что, в свою очередь, зависит от этиологических факторов и тяжести заболевания. Частым нарушением минерального обмена у больных с ХГ является тенденция к гипокальциемии, гипомагниемии и гиперкальциурии; у больных ЦП — статистически значимая гипокальциемия на фоне повышенных потерь кальция с мочой, гиперфосфатурия и гипомагниемия. Можно утверждать, что нарушения минерального обмена являются еще одним патогномичным симптомом ХЗП. Гипокальциемия одновременно является триггерным фактором развития вторичного гипер-

паратиреоза, свойственного ЦП, особенно в терминальных стадиях [60].

Нарушения минеральной плотности костной ткани и остеопороз при заболеваниях кишечника

Распространенность случаев снижения минеральной плотности кости у пациентов с болезнью Крона (БК) и хроническим язвенным колитом (ЯК) варьирует в широких пределах, но обычно поражаются около 25 % пациентов с БК и ЯК [69, 70]. Нарушения костного ремоделирования также ассоциируются с заболеваниями, сопровождающимися синдромом нарушенного всасывания (глютенная энтеропатия, синдром короткой тонкой кишки) [1].

Целиакия (глютенная энтеропатия) — заболевание тонкой кишки аутоиммунной природы, характеризующееся развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в ответ на введение глютена — белка злаковых, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене, у лиц, генетически предрасположенных к заболеванию. Долгие годы существовало убеждение, что целиакия — болезнь детского возраста, но в настоящее время установлено, что целиакия не является редким заболеванием: распространенность ее в некоторых группах населения может достигать 1 : 200 и даже 1 : 100 [45, 46]. Отмечена тенденция к увеличению числа больных среди лиц среднего и пожилого возраста [22].

К нарушению костного ремоделирования и снижению МПКТ у данной группы больных чаще всего приводят нарушенное всасывание кальция и жирорастворимого витамина D, длительно текущее хроническое

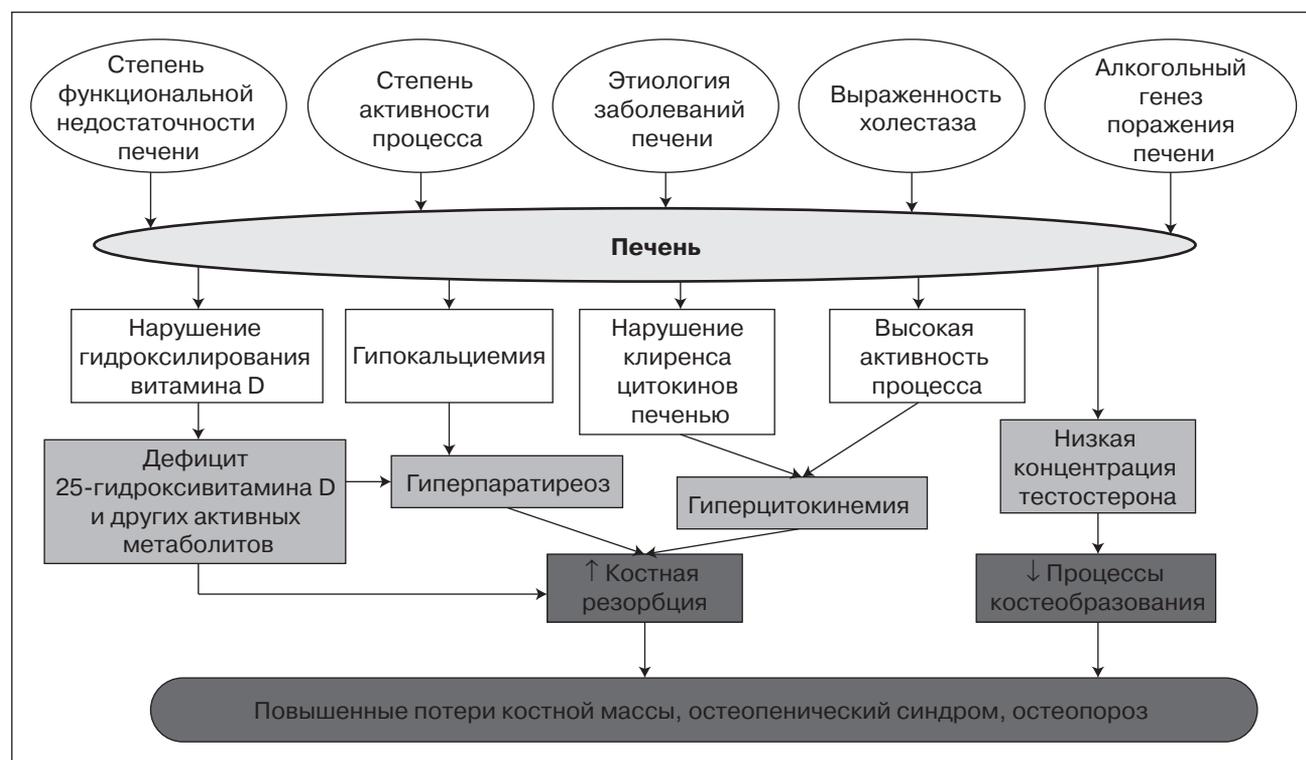


Рисунок 2. Патогенез гепатогенной остеопатии [16]

воспаление и глюкокортикоидная терапия. Именно в кишечнике витамин D регулирует всасывание кальция путем его связывания с локализованными в энтероцитах тонкой кишки рецепторами как в результате облегченной диффузии (с участием кальцийсвязывающих белков — кальбинина DK 28 и кальбинина DK 9), так и с помощью Ca^{2+} -АТФазы (активного транспорта) [2, 6]. Нарушение всасывания в кишечнике является основной причиной дефицита витамина D, приводящего к снижению абсорбции и уровня кальция, а также повышению концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреоз) и, как следствие, к нарушению процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Таким образом, у больных с глютеновой энтеропатией и пострезекционным синдромом недостаточное поступление кальция из желудочно-кишечного тракта связано не столько с его алиментарным дефицитом, сколько с синдромом нарушенного всасывания в кишечнике вследствие гиперрегенераторной атрофии ворсинок тонкого кишечника. В результате этого поддержание нормального уровня кальция возможно только за счет его усиленной мобилизации из костной ткани, что обеспечивается повышенным уровнем паратгормона. Так, Valdimarsson и соавт. (2000) [79] при исследовании МПКТ у 105 больных целиакией установили ее выраженное снижение при вторичном гиперпаратиреозе. У этих больных МПКТ не восстанавливалась даже после 3 лет соблюдения аглютеновой диеты (АГД). При нормальном уровне паратиреоидного гормона МПКТ нормализовалась после 2 лет соблюдения АГД.

Из 47 обследованных больных с целиакией МПКТ оказалась сниженной у 37 (79 %) больных. У 49 % МПКТ уменьшилась до уровня остеопении, а у 30 % пациентов обнаружен остеопороз. Среди больных с остеопенией (49 %) уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был снижен до уровня недостаточности у 25 %. У пациентов с нормальной МПКТ (21 %) не отмечалось снижения $25(\text{OH})\text{D}_3$, свидетельствующего о его дефиците, а у всех больных с остеопорозом наблюдали дефицит кальцидола [2]. Кроме того, у пациенток с целиакией на фоне менопаузы отмечалось не снижение, а повышение уровня ПТГ. Так, гиперпаратиреоз выявлен у 45 % больных в постменопаузе и у 22 % женщин репродуктивного возраста. Помимо вторичного гиперпаратиреоза, у больных целиакией в постменопаузе с остеопорозом и остеопенией отмечался и дефицит витамина D (у 38 %). У 30 % пациенток с сохраненной менструальной функцией выявлено снижение витамина D.

Течение и патогенез целиакии характеризуются синдромами хронической диареи и нарушенного всасывания, играющими ведущую роль в возникновении нарушений минерализации костной ткани и развитии остеопороза. В последние годы стало известно, что в патогенезе глютено-чувствительной энтеропатии большое значение имеют иммунные нарушения, в частности повышение активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, В-клеток, что приводит к гипер-

продукции цитокинов, вызывая воспалительный процесс [77]. Это прежде всего ИЛ-2, -6, интерферон- γ , ФНО- α [54]. Активация В-клеток приводит к образованию специфических антител и запуску аутоиммунных механизмов [29]. Иммунные механизмы и гиперцитокинемия являются дополнительными факторами редификации костной ткани при целиакии [71].

Остеопороз и целиакия часто встречаются вместе, особенно в пожилом возрасте, сочетая факторы риска и обуславливая быструю потерю костной массы. Принимая во внимание, что примерно 1 % от общего населения имеют целиакию [51], необходимо наладить скрининговые обследования пациентов с недифференцированной остеопенией и/или остеопорозом на предмет целиакии. И наоборот, все пациенты с глютеновой энтеропатией должны проходить денситометрические исследования.

Таким образом, основными клиническими факторами, влияющими на риск снижения МПКТ, являются несоблюдение больными аглютеновой диеты и тяжесть синдрома нарушенного всасывания, а основными патогенетическими факторами остеопении/остеопороза, обусловленными целиакией, — вторичный гиперпаратиреоз на фоне снижения всасывания кальция, витамина D и высокая иммунологическая активность заболевания [1, 50].

Схема развития остеопении при целиакии схематически представлена на рис. 3.

Одной из нерешенных проблем в гастроэнтерологии были и остаются воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся БК и ЯК, так как по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают одну из ведущих позиций в структуре болезни пищеварительной системы. Отсутствие единого взгляда на проблему ВЗК среди практикующих врачей, поздняя диагностика, неадекватное лечение приводят к развитию осложнений, инвалидизации лиц трудоспособного возраста и летальному исходу [23]. Необходимо отметить, что ВЗК являются заболеваниями с самой высокой частотой мышечно-суставных осложнений и внекишечных проявлений среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта. К ним относятся периферические артриты, односторонние (реже — двухсторонние) сакроилеиты, тендиниты, фибромиалгию, остеопороз и остеопоротические переломы.

Основными патогенетическими факторами развития остеопороза при воспалительных заболеваниях кишечника являются возраст, применение глюкокортикоидов (ГК), недостаточное питание (мальнутриция), низкая масса тела, мальабсорбция витаминов D и K, кальция, иммобилизация, гипогонадизм, хроническое воспаление высокой активности, приводящее к дисбалансу в системе RANK/RANKL/OPG, курение [75]. Но основными и наиболее значимыми факторами снижения МПКТ являются применение глюкокортикоидов [21] и выраженность воспаления.

Глюкокортикоиды являются основой лечения хронических воспалительных заболеваний, поэтому важно признать их негативное влияние на костное ремоделирование. Они подавляют синтетические функции

остеобластов, индуцируют их апоптоз, снижают кишечную абсорбцию кальция и увеличивают его почечную экскрецию [21]. Пациенты, длительно принимающие пероральные ГК, подвергаются повышенному риску развития остеопороза со значительными потерями костной массы в первые месяцы лечения.

Существует огромное количество информации о роли воспаления при БК и неспецифическом ЯК и развитии остеопороза [23]. Иммунологические исследования свидетельствуют, что главную роль в инициации и усилении воспаления играет активация Т-клеток. Доказано, что при ВЗК повышено число активированных Т-лимфоцитов, особенно тех, которые играют цитотоксическую роль и выделяют цитокины (NK-клетки). Воспалительный процесс как при ЯК, так и при БК сопровождается повышением уровня цитокинов макрофагального происхождения (ИЛ-1, -12, ФНО- α). Причем последний цитокин играет решающую роль в генезе воспалительных реакций при ВЗК [24, 80]. Так, при БК характерные гранулемы Пирогова — Лангханса формируются при обязательном участии ФНО- α . Дисрегуляция иммунного ответа приводит к тому, что бактериальные антигены непрерывно активируют Т-клетки, которые утратили толерантность к антигенам нормальной кишечной флоры. Это и становится ключевым механизмом патогенеза ВЗК [23].

Уровни провоспалительных цитокинов — стимуляторов остеокластической резорбции — ФНО- α ,

ИЛ-1 α , -1 β , -6, -11, -17, трансформирующего фактора роста α , эпидермального фактора роста и простагландина E_2 значительно повышены у пациентов с ВЗК [32].

Недавние исследования продемонстрировали, что изменения в системе RANKL/OPG могут быть ответственны за потерю костной ткани у пациентов с ВЗК. Плазменные уровни OPG и RANKL коррелируют с МПКТ и активностью ВЗК [62]. В исследовании A.R. Moschen et al. (2005) [62] было продемонстрировано, что уровень OPG в плазме крови больных БК был повышен в 2,4 раза, а при ЯК — в 1,9 раза. Увеличенные уровни OPG могут представлять собой постоянный гомеостатический ответ, который пытается «повернуть вспять» RANKL- или ФНО- α -управляемый остеокластогенез, влияя таким образом на поддержание нормальной массы костей. Однако повышенные уровни цитокинов обуславливают хроническое воспаление в кишечнике, одновременно изменяют соотношение RANKL/OPG [59].

Распространенность остеопении и остеопороза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника значительно варьирует в зависимости от изучаемой популяции и дизайна исследования, но колеблется от 22–77 до 17–41 % соответственно [67, 75]. В 2009 году Американская ассоциация гастроэнтерологов предложила систему ведения пациентов с ВЗК для раннего выявления и предупреждения последствий остеопороза [52]. Данная система предусматрива-

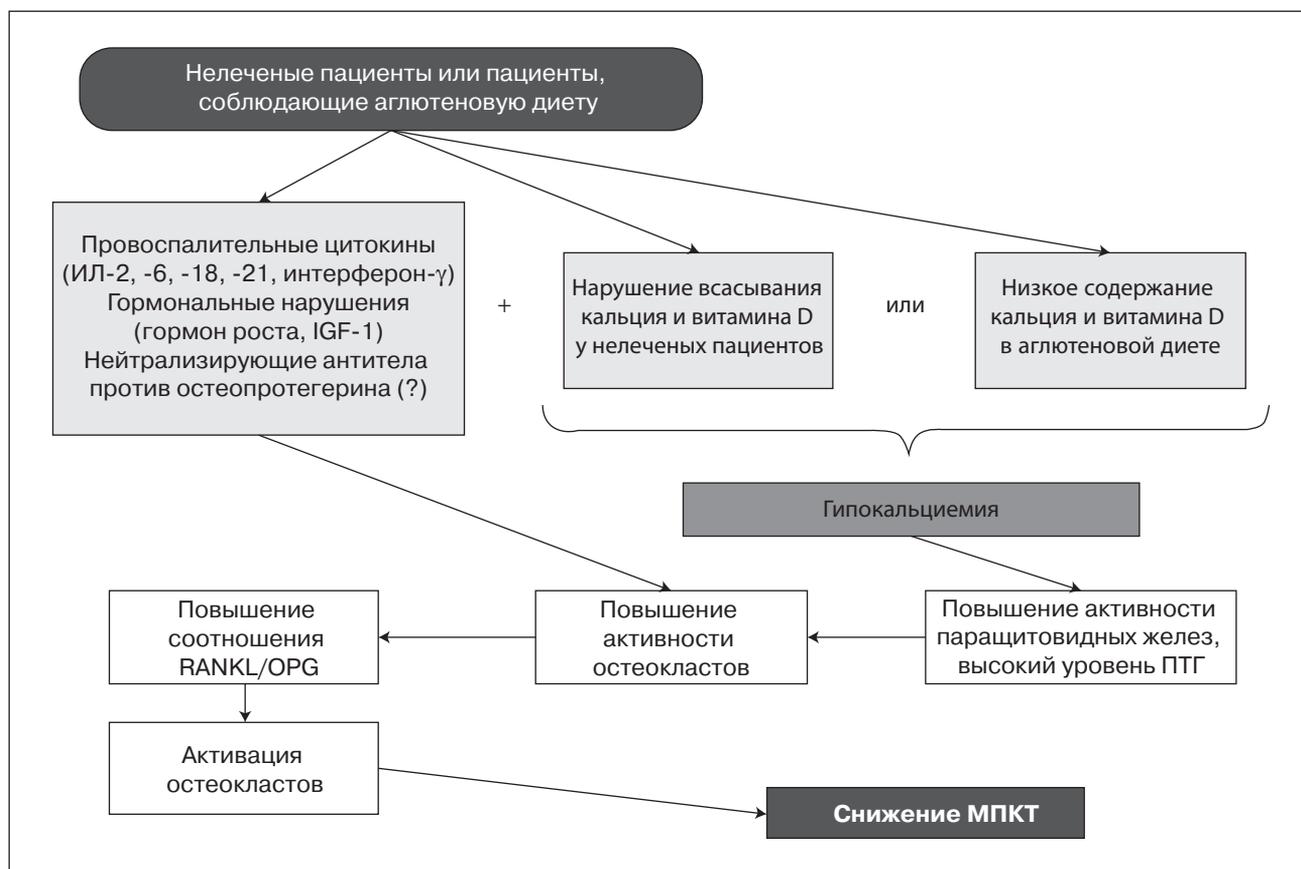


Рисунок 3. Механизм снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с целиакией или при соблюдении аглютенной диеты (адаптировано нами по [50]): IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; RANKL — лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора каппа В; OPG — остеопротегерин

ет обязательное проведение денситометрического обследования пациентов с ВЗК в случае приема ГК более 3 месяцев, женщин в период постменопаузы и мужчин старше 50 лет, при наличии низкоэнергетических переломов, а также в случае гипогонадизма. В зависимости от полученного значения Т-критерия разработаны лечебные и профилактические стратегии.

Таким образом, костная ткань выступает органом-мишенью при хронической патологии пищеварительного тракта, на который направлена воспалительная агрессия и накладываются отпечаток многочисленные биохимические, метаболические и гормональные нарушения. Поэтому пациенты с хроническими заболе-

ваниями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта представляют группу риска развития вторичного остеопороза. Это обуславливает необходимость формирования групп наблюдений и разработки специальных реабилитационных мероприятий [16, 19, 28]. Высокая частота развития осложнений со стороны костной системы требует особого мастерства от врача-гастроэнтеролога в знании не только основной гастроэнтерологической патологии, но и в раннем распознавании остеопороза и назначении адекватных лечебных и профилактических мероприятий, способных предотвратить осложнения в виде остеопоротических переломов и улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы

- Албулова Е.А., Парфенов А.И., Дроздов В.Н. и др. Минеральная плотность костной ткани у больных целиакией, пострезекционным синдромом и воспалительными заболеваниями кишечника // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2008. — №8. — С.69-73.
- Албулова Е.А., Парфенов А.И., Дроздов В.Н. Обмен витамина D и его активных метаболитов при целиакии // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2010. — № 3. — С. 15-17.
- Бабінець Л.С., Квасніцька О.С., Мігенько Л.М., Пінкевич О.Я. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т. 15, № 2(58). — С. 183-185.
- Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
- Дроздов В.Н., Чернышова И.В., Винокурова Л.В., Эмбутниекс Ю.В., Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г., Петраков А.В., Вяжечев Ю.В. Роль экзокринной недостаточности поджелудочной железы в снижении минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 17-22.
- Дроздов В.Н., Эмбутниекс Ю.В. Дефицит витамина D в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2008. — № 12. — С. 53-57.
- Дубицький Л.О., Шостаковська І.В. Дослідження ролі зовнішньо- і внутрішньоклітинного кальцію в екструзії пепсиногену ізольованими залозами шлунка // Физиол. журн. — 1992. — Т. 38, № 1. — С. 46-51.
- Захарова И.Н., Коровина Н.А. и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 4(22). — С. 83-88.
- Ильченко А.А. Билиарная недостаточность и синдром нарушения пищеварения // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 76-82.
- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарсис, 2006. — 460 с.
- Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Пробл. эндокринол. — 1991. — Т. 37, № 6. — С. 61-66.
- Коричева Е.С., Ильченко А.А., Дроздов В.Н. и др. Дефицит минеральной плотности костной ткани у больных желчнокаменной болезнью // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2008. — № 8. — С. 74-78.
- Коричева Е.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., Дроздов В.Н. Роль билиарной недостаточности у больных ЖКБ и ПХЭС в развитии нарушения минеральной плотности костной ткани // Матер. 12-го Славяно-Балтийского научн. форума «Санкт-Петербург Гастро-2010». — Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2010. — № 2-3. — М45-46.
- Лобенко А.А., Запороженко Б.С., Таваркиладзе Н.Е. Влияние комплексного лечения на изменения концентрации маркеров резорбции и образования костной ткани у больных хроническим панкреатитом // Вестн. морской мед. — 2001. — № 2(14). — С. 3-5.
- Митник З.М. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на цироз печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 4(10). — С. 49-52.
- Митник З.М., Головач І.Ю. Остеопороз і остеопенія, асоційовані з хронічними захворюваннями печінки. — К.: Моріон, 2009. — 128 с.
- Нейко Є.М., Вірстюк Н.Г. Вплив цитокінів на перебіг хронічного гепатиту С // Журн. АМН України. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 576-583.
- Палій І.Г., Колісник С.П. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози як предиктор розвитку остеодіфіцитних станів: нові можливості у лікуванні // Новини медицини і фармації. Гастроентерологія (тематический номер). — 2010. — № 323. — С. 12-13.
- Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н. Роль захворювань пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза // Сучас. гастроентерологія. — 2008. — № 4. — С. 12-18.
- Пасієшвілі Л.М., Бобро Л.М., Моргуліс М.В. Порушення кальцієвого обміну як предиктор формування вторинного остеопорозу у хворих на хронічний панкреатит. Патогенетичні аспекти взаємозв'язку та взаємобтяження // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 3(41). — С. 4-8.
- Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз. — К.: ТМК, 2000. — 208 с.
- Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Воробьева Н.Н., Гудкова Р.Б. Целиакия у пожилых // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2010. — № 12. — С. 48-53.
- Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. — 2012. — № 3(58). — С. 17-22.
- Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения // Терапевт. архив. — 2004. — № 4. — С. 69-72.
- Чернышова И.В., Дроздов В.Н., Винокурова Л.В., Эмбутниекс Ю.В., Вяжечев Ю.В. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 7. — С. 29-32.
- Чернышова И.В., Дроздов В.Н., Винокурова Л.В., Эмбутниекс Ю.В., Вяжечев Ю.В. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы и нарушения минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 1 — С. 52-54.
- Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические формы и фармакологические аспекты действия // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 3. — С. 2-6.
- Эмбутниекс Ю.В., Дроздов В.Н., Чернышова И.В. и др. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями органов пищеварения // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 9. — С. 95-98.

29. Alaedini A., Green P.H. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P. 289-298.
30. Alcalde Vargas A., Pascasio Acevedo J.M., Gutierrez Domingo I. et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation // *Transplant. Proc.* — 2012. — Vol. 44(6). — P. 1496-1498.
31. Bagur A., Mautalen C., Findor J., Sorda J., Somoza J. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis // *Calcif. Tissue Inter.* — 1998. — Vol. 63. — P. 385-390.
32. Bernstein C.N., Leslie W.D. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15(8). — P. 857-864.
33. Bruce J.I., Elliott A.C. Oxidant-impaired intracellular Ca^{2+} signaling in pancreatic acinar cells: role of the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2007. — Vol. 293(3). — P. 938-950.
34. Chandra R., Liddle R.A. Recent advances in pancreatic endocrine and exocrine secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 27(5). — P. 439-443.
35. Diamond T.H., Stiel D., Lunzer M., McDowall D., Eckstein R.P., Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease // *Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 96, № 1. — P. 213-221.
36. Duggan S.N., O'Sullivan M., Hamilton S. et al. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41(7). — P. 1119-1124.
37. Dujšikova H., Dite P., Tomandl J., Sevcikova A., Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8(6). — P. 583-586.
38. Dujšikova H., Novotny I., Tomandl J., Dite P. Chronic pancreatitis and the skeleton // *Vnitr. Lek.* — 2010. — Vol. 56(7). — P. 656-662.
39. Floreani A., Mega A., Camozzi V. et al. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 34. — P. 5347-5350.
40. Fournier M.R., Targownik L.E., Leslie W.D. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures // *Maturitas.* — 2009. — Vol. 64(1). — P. 9-13.
41. Gaudio A., Pennisi P., Muratore F. et al. Reduction of volumetric bone mineral density in postmenopausal women with hepatitis C virus-correlated chronic liver disease: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study // *Eur. J. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 23(7). — P. 656-660.
42. Guanabens N., Pares A. Osteoporosis in liver cirrhosis // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 35(6). — P. 411-420.
43. Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B., Hilsted J., Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27(1). — P. 21-27.
44. Hills C.E., Younis M.Y., Bennett J. et al. Calcium-Sensing Receptor Activation Increases Cell-Cell Adhesion and β -Cell Function // *Cell Physiol. Biochem.* — 2012. — Vol. 30(3). — P. 575-586.
45. Hovell C.J., Collett J.A., Vautier G. et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? // *Med. J. Aust.* — 2001. — Vol. 175(5). — P. 247-250.
46. Israeli E., Hershcovici T., Grotto I. et al. Prevalence of celiac disease in an adult Jewish population in Israel // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2010. — Vol. 12(5). — P. 266-269.
47. Katz S., Weirman S. Osteoporosis and Gastrointestinal Disease // *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* — 2010. — Vol. 6(8). — P. 506-517.
48. Kitsou-Mylona I., Burns C.J., Squires P.E. et al. A role for the extracellular calcium-sensing receptor in cell-cell communication in pancreatic islets of Langerhans // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2008. — Vol. 22(5-6). — P. 557-566.
49. Kloppel G. Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view // *Surg. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 79, № 4. — P. 801-814.
50. Larussa T., Suraci E., Nazionale I. et al. Bone Mineralization in Celiac Disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — Vol. 12. — P. 198-205.
51. Lee S.K., Green P.H. Celiac sprue (the great modern-day imposter) // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 101-107.
52. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* — 2011. — Vol. 7(4). — P. 235-241.
53. Long R.G., Wills M.R. Hepatic osteodystrophy // *Brit. J. Hosp. Med.* — 1978. — Vol. 20, № 3. — P. 312-321.
54. Maiuri L., Ciacci C., Ricciardelli I. et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 30-37.
55. Mann S.T., Mann V., Stracke H. et al. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 13(2). — P. 68-72.
56. Mann S.T., Stracke H., Lange U., Klor H.U., Teichmann J. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis // *Metabolism.* — 2003. — Vol. 52(5). — P. 579-585.
57. McLoughlin M.T., Mitchell R.M. Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13(47). — P. 6333-6343.
58. Menon K.V., Angulo P., Weston S., Dickson E.R., Lindor K.D. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 35, № 3. — P. 316-323.
59. Miheller P., Muzes G., Racz K. et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2007. — Vol. 13(11). — P. 1379-1384.
60. Miroliaee A., Nasiri-Toosi M., Khalilzadeh O. et al. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study // *Hepatol. Int.* — 2010. — Vol. 4(3). — P. 634-640.
61. Moran C.E., Sosa E.G., Martinez S.M. et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92(5). — P. 867-871.
62. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss // *Gut.* — 2005. — Vol. 54(4). — P. 479-487.
63. Niederau C., Luthen R., Klonowski-Stumpe H. et al. The role of calcium in pancreatitis // *Hepatogastroenterology.* — 1999. — Vol. 46(29). — P. 2723-2730.
64. Ninkovic M., Love S.A., Tom B., Alexander G.J., Compston J.E. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation // *Calcif. Tissue Int.* — 2001. — Vol. 69, № 6. — P. 321-326.
65. Ninkovic M., Skingle S.J., Bearcroft P.W., Bishop N., Alexander G.J., Compston J.E. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 12, № 8. — P. 931-935.
66. Okada N., Ohshio G., Tanaka T. et al. Intracellular Ca^{2+} response of pancreatic acini in cerulein-induced acute pancreatitis in rats // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45(21). — P. 840-845.
67. Pollak R.D., Karmeli F., Eliakim R. et al. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93(9). — P. 1483-1490.
68. Putz-Bankuti C., Pilz S., Stojakovic T. et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease // *Liver Int.* — 2012. — Vol. 32(5). — P. 845-851.
69. 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. 1203-1208.
70. 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.* — 2000. — Vol. 232, Suppl. — P. 43-47.
71. Stazi A.V., Trecca A., Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14(4). — P. 498-505.

72. Sudeep K., Chacko A., Thomas N. et al. Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes // *Endocr. Pract.* — 2011. — Vol. 17(6). — P. 897-905.

73. Suzuki K., Arakawa Y., Chino S., Yagi K. Hepatic osteodystrophy // *Nippon Rinsho.* — 1998. — Vol. 56, № 6. — P. 1604-1608.

74. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. et al. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107(9). — P. 1361-1369.

75. Tauseef A., Lam D., Bronze M.S. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122(7). — P. 599-604.

76. Teichmann J., Mann S.T., Stracke H. et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis // *Eur. J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 12(8). — P. 347-350.

77. Torres M.I., Lopez Casado M.A., Rios A. New aspects in celiac disease // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1156-1161.

78. Trautwein C., Possienke M., Schlitt H.J., Boker K.H., Horn R. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, № 9. — P. 2343-2351.

79. Valdimarsson T., Toss G., Lofman O. et al. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 274-280.

80. Van Deventer S.J.H. Tumor necrosis factor and Crohn's disease // *Gut.* — 1997. — Vol. 40(4). — P. 443-448.

81. Woods C.M., Saccone G.T. Neurohormonal regulation of the sphincter of Oddi // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2007. — Vol. 9(2). — P. 165-170.

Получено 20.08.12 ■

Головач І.Ю., д.м.н., професор
Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління
справами, м. Київ

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини та вторинний остеопороз при патології гепатобіліарної системи і шлунково-кишкового тракту: на перехресті проблем

Резюме. В оглядовій статті наведені дані про розвиток остеопорозу та порушень мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів із різною гастроентерологічною та гепатобіліарною патологією. У статті акцентовано увагу на тому, що остеопороз може бути асоційованим із багатьма соматичними захворюваннями, перш за все хворобами травного тракту. Це вимагає участі терапевтів та гастроентерологів в лікувально-профілактичних програмах. Згідно з практичним керівництвом Всесвітньої організації гастроентерологів (OMGE, 2004), до хронічних захворювань органів травлення, що характеризуються високим ризиком розвитку остеопорозу, відносять синдром короткої кишки, постгастрорезекційний синдром, запальні захворювання кишечника, целіакію, холестатичні хвороби печінки; також виділяється остеопороз, що розвивається при використанні в терапії глюкокортикоїдів. Етіологія та патогенез зниження мінеральної щільності кістки у хворих із хронічними захворюваннями органів травлення включають, окрім загальнопопуляційних факторів ризику, процеси, пов'язані з порушенням конверсії вітаміну D, що зумовлюють зниження абсорбції кальцію, магнію, фосфору в кишечнику та збільшення їх екскреції нирками. Гіпокальціємія призводить до активації прищитоподібних залоз і вторинного гіперпаратиреозу, а на тлі хронічного запального процесу підвищується активність цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини α та інтерлейкінів-1, -6, що чинять кісткорезорбтивну дію. Виділено основні фактори ризику розвитку остеопорозу при різних захворюваннях, пов'язані з особливостями перебігу хвороб травного тракту.

Ключові слова: остеопороз, кісткова тканина, мінеральна щільність кісткової тканини, хронічний панкреатит, екскреторна недостатність, цироз печінки, хронічний гепатит, запальні захворювання кишечника, целіакія, жовчокам'яна хвороба.

Golovach I.Yu., MD, Professor
Clinical Hospital Feofaniya of State Affairs Department, Kyiv,
Ukraine

Disorders of Bone Mineral Density and Secondary Osteoporosis in Pathology of Hepatobiliary System and Gastrointestinal Tract: at the Crossing of Problems

Summary. This review article covers the issues of development of osteoporosis and disorders of bone mineral density in patients with various gastroenterological and hepatobiliary diseases. The article emphasized that the osteoporosis may be associated with many somatic diseases, especially of the digestive tract. Such situation requires participation of therapists and gastroenterologists in rehabilitation health care programs. According to the practical guidelines of the World Organization of Gastroenterology (OMGE, 2004) list of chronic diseases of the digestive system triggering the dangerous development of osteoporosis includes short bowel syndrome, postgastrectomy syndrome, inflammatory bowel disease, celiac disease, cholestatic liver disease, as well as glucocorticoid-induced osteoporosis. The etiology and pathogenesis of lower bone mineral density in patients with chronic diseases of the digestive system include, besides population-based risk factors, processes associated with disorders of vitamin D conversion, which leads to reduction of the absorption of calcium, magnesium and phosphorus in the intestine and increase of their excretion by the kidneys. Hypocalcemia results in activation of the parathyroid glands and secondary hyperparathyroidism, and against the background of chronic inflammation increases the activity of cytokines, in particular tumor necrosis factor α and interleukins-1, -6, having bone resorptive action. The main risk factors for osteoporosis for various diseases associated with the peculiarities of the digestive tract's disease were identified.

Key words: osteoporosis, bone tissue, bone mineral density, chronic pancreatitis, excretory failure, cirrhosis, chronic hepatitis, inflammatory bowel diseases, celiac disease, cholelithiasis.